

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

JESIKA MAGANIN

MÉTODO EFICIENTE, ROBUSTO E ACURADO NA SIMULAÇÃO DE UM  
MODELO DE CRESCIMENTO TUMORAL

CURITIBA

2025

JESIKA MAGANIN

MÉTODO EFICIENTE, ROBUSTO E ACURADO NA SIMULAÇÃO DE UM  
MODELO DE CRESCIMENTO TUMORAL

Defesa apresentada ao curso de doutorado em  
Métodos Numéricos em Engenharia (PPGMNE),  
Setores de Exatas e de Tecnologia, Universidade  
Federal do Paraná, como requisito à obtenção  
do título de Doutora em Métodos Numéricos em  
Engenharia.

Orientador: Prof. Dr. Marcio Augusto Villela Pinto  
Coorientador: Prof. Dra. Neyva Maria Lopes  
Romeiro  
Coorientador: Prof. Dr. Sebastião Romero Franco

CURITIBA

2025

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
SISTEMA DE BIBLIOTECAS – BIBLIOTECA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA

Maganin, Jesika

Método eficiente, robusto e acurado na simulação de um modelo de crescimento tumoral / Jesika Maganin. – Curitiba, 2025.

1 recurso on-line : PDF.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências Exatas, Programa de Pós-Graduação em Métodos Numéricos em Engenharia.

Orientador: Marcio Augusto Villela Pinto

Coorientadores: Neyva Maria Lopes Romeiro ; Sebastião Romero Franco

1. Matemática - Análise de erros. 2. Simulação (Computadores). 3. Tumores – Crescimento. 4. Diferenças finitas. I. Universidade Federal do Paraná. II. Programa de Pós-Graduação em Métodos Numéricos em Engenharia. III. Pinto, Marcio Augusto Villela. IV. Romeiro, Neyva Maria Lopes. V. Franco, Sebastião Romero. VI. Título.

Bibliotecário: Elias Barbosa da Silva CRB-9/1894

## TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação MÉTODOS NUMÉRICOS EM ENGENHARIA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da tese de Doutorado de **JESIKA MAGANIN**, intitulada: **MÉTODO EFICIENTE, ROBUSTO E ACURADO NA SIMULAÇÃO DE UM MODELO DE CRESCIMENTO TUMORAL**, sob orientação do Prof. Dr. MARCIO AUGUSTO VILLELA PINTO, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de doutora está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

Curitiba, 12 de Setembro de 2025.

Assinatura Eletrônica

02/10/2025 16:20:54.0

MARCIO AUGUSTO VILLELA PINTO  
Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

02/10/2025 15:54:31.0

ELÍAS ALFREDO GUDIÑO ROJAS  
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

02/10/2025 16:43:30.0

ÁLVARO LUIZ DE BORTOLI  
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL)

Assinatura Eletrônica

03/10/2025 09:07:24.0

RAFAEL ALVES BONFIM DE QUEIROZ  
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO)

*À minha amada família.*

## AGRADECIMENTOS

A Deus, pela dádiva da vida e pela oportunidade de acordar a cada dia; pela arte de pensar, por me permitir compreender minhas limitações e transformar cada dificuldade, fracasso, lágrima e sorriso em uma preciosa oportunidade de crescimento.

Aos meus pais, fundamentais em todo este processo, que disseram “sim” quando perguntei o que achavam de eu encarar um doutorado; e mais do que o sim, disseram: “Fique tranquila, cuidaremos de todo o resto.” Eles representam o verdadeiro significado do amor. Estendo minha gratidão aos meus irmãos, Juliano e Jean Carlo, que tornam a vida mais leve e divertida.

À minha orientadora de mestrado, professora Neyva Maria Lopes Romeiro, que me incentivou de maneira sábia quando tive dúvidas se faria o doutorado, com as seguintes palavras: “Quatro anos irão passar de qualquer jeito; a diferença é que, ao final, você pode ser doutora... ou não.” Sua orientação foi tão significativa que se tornou também minha coorientadora neste doutorado, e, como sempre, me apoiou, ensinou e exerceu seu papel com maestria.

Agradeço à Universidade Federal do Paraná pela oportunidade de realizar a pós-graduação, e aos docentes do Programa de Pós-Graduação em Métodos Numéricos em Engenharia (PPGMNE), em especial ao meu orientador, professor Marcio Augusto Villela Pinto, profissional excepcional, exemplo de didática e orientação; e ao professor Sebastião Romero Franco, que gentilmente aceitou me coorientar e prestou apoio em tudo que precisei. São referências de excelência profissional.

Aos colegas e amigos do PPGMNE, em especial ao Eduardo Belinelli e Priscila Zen, com quem compartilhei horas de estudo, disciplinas, risos, noites em *meet* e desafios. Vocês foram parte essencial desta trajetória.

A la Universidad de Zaragoza, a los amigos y profesores que tuve el privilegio de conocer y que contribuyeron a mi formación. Un sueño hecho realidad.

Ao meu amor, Wbeimar Sanchez, que me acalma, trouxe emoção e uma agradável aventura à vida.

Por fim, um agradecimento especial ao apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES).

*“Para cada esforço disciplinado há uma retribuição múltipla.”*

***Jim Rohn***

## RESUMO

Este trabalho apresenta o desenvolvimento, a implementação e a verificação de uma metodologia numérica eficiente para a simulação de um modelo de crescimento tumoral na fase avascular. O modelo matemático é composto por um sistema transiente de quatro equações diferenciais parciais, sendo duas delas não lineares, que descrevem as interações entre células tumorais, matriz extracelular, enzimas degradadoras da matriz e inibidores. Para a discretização do modelo, empregou-se o método das diferenças finitas, utilizando diferenças centrais no espaço e o esquema de Crank-Nicolson no tempo. Os termos não lineares foram tratados por meio da linearização via expansão em série de Taylor. A solução numérica foi obtida com o uso do método das diferenças finitas associado ao método *multigrid*, buscando aliar alta acurácia a um desempenho computacional eficiente. A verificação do código foi realizada com base em soluções analíticas fabricadas, e a técnica de múltipla extrapolação de Richardson foi utilizada para reduzir o erro de discretização, sendo os erros estimados por meio de estimadores confiáveis. Os resultados demonstram a superioridade do método *multigrid* em relação ao método *singlegrid*, com redução significativa no tempo de simulação e preservação da precisão numérica. A aplicação da técnica de extrapolação mostrou-se eficaz na diminuição dos erros e na robustez das estimativas, inclusive em problemas realísticos sem solução analítica conhecida. A análise das variáveis do modelo também permitiu avaliar o papel da haptotaxia na dinâmica de invasão tumoral e demonstrar a influência de parâmetros como o coeficiente  $\gamma$  na evolução espacial do tumor. As simulações numéricas obtidas contribuem para a compreensão dos mecanismos envolvidos na progressão tumoral e reforçam o potencial da modelagem matemática como ferramenta de apoio em contextos biomédicos.

Palavras-chave: Análise de erros. Verificação. Simulação numérica. Crescimento tumoral. *Multigrid*. Método das diferenças finitas.

## ABSTRACT

This work presents the development, implementation, and verification of an efficient numerical methodology for simulating tumor growth in the avascular phase. The mathematical model consists of a transient system of four partial differential equations, two of which are nonlinear, describing the interactions between tumor cells, the extracellular matrix, matrix-degrading enzymes, and inhibitors. The model was discretized using the finite difference method, applying central differences for spatial variables and the Crank-Nicolson scheme for temporal discretization. The nonlinear terms were treated through linearization via Taylor series expansion. The numerical solution was obtained using the finite difference method combined with the multigrid technique, aiming to achieve high accuracy with efficient computational performance. Code verification was carried out using manufactured analytical solutions, and the Repeated Richardson Extrapolation technique was applied to reduce discretization error, with reliable estimators used to assess the accuracy of the solutions. The results demonstrate the superiority of the multigrid method over the singlegrid approach, showing a significant reduction in simulation time while maintaining numerical accuracy. The application of extrapolation technique proved effective in minimizing errors and enhancing the robustness of the estimates, even for realistic problems without known analytical solutions. The analysis of the model variables also enabled the evaluation of the role of haptotaxis in tumor invasion dynamics and highlighted the influence of parameters such as the coefficient  $\gamma$  on the spatial evolution of the tumor. The numerical simulations contribute to the understanding of the mechanisms involved in tumor progression and reinforce the potential of mathematical modeling as a support tool in biomedical contexts.

Keywords: Erros analysis. Verification. Numerical simulations. Tumor growth. Multigrid. Finite difference method.

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Ordenação <i>red-black</i> em malha 2D. . . . .	39
FIGURA 2 – Influência da iteração do método de Gauss-Seidel no erro. . . . .	40
FIGURA 3 – Uma sequência de engrossamento de malhas utilizando $re = 2$ . . . . .	41
FIGURA 4 – Operador de restrição por ponderação completa para o caso 2D. . . . .	42
FIGURA 5 – Operador de interpolação bilinear para o caso 2D. . . . .	42
FIGURA 6 – Estrutura do ciclo $V$ para cinco níveis e $re = 2$ . O símbolo $\bullet$ representa suavização e o símbolo $\circ$ a solução exata. . . . .	43
FIGURA 7 – Esquema prático do MER da solução numérica para $G = 9$ com 4 níveis de extrapolação. . . . .	49
FIGURA 8 – Malha computacional bidimensional uniforme com tamanhos dos espaços de malha $h$ . . . . .	54
FIGURA 9 – Erro numérico $\ E_h\ _\infty$ de SG e MG <i>versus</i> $h$ . . . . .	68
FIGURA 10 – $p_E$ , $p_U$ e $p_A$ considerando $\ Eh\ _\infty$ para as diversas variáveis $N, F, M$ e $U$ . . . . .	69
FIGURA 11 – $p_E$ , $p_U$ e $p_A$ considerando $P_C$ para as diversas variáveis $N, F, M$ e $U$ . . . . .	70
FIGURA 12 – $p_E$ , $p_U$ e $p_A$ considerando $V_M$ para as diversas variáveis $N, F, M$ e $U$ . . . . .	70
FIGURA 13 – $p_U$ considerando $P_C$ para as variáveis $N, F, M$ e $U$ e diversos níveis $m$ de extrapolação. . . . .	71
FIGURA 14 – Tempo computacional do ciclo $V(\nu_1, \nu_2)$ para diferentes $\nu_1$ e $\nu_2$ , com $nm = 9$ . . . . .	73
FIGURA 15 – Fator de convergência médio $\rho_m$ <i>versus</i> $nm$ para: (a) os métodos <i>singlegrid</i> e <i>multigrid</i> ; (b) método <i>multigrid</i> com uma escala ajustada. . . . .	75
FIGURA 16 – $t_{CPU}$ dos métodos SG e MG. . . . .	76
FIGURA 17 – <i>Speed-up</i> dos métodos SG e MG. . . . .	77
FIGURA 18 – Erro de discretização sem o uso de MER ( $E_h$ ) com sua estimativa ( $U_{Ri}$ ), e com o uso do MER ( $E_m$ ) e sua estimativa ( $U_{pmc}$ ) <i>versus</i> a discretização espacial $h$ , considerando as variáveis: (a) $N$ , (b) $F$ , (c) $M$ e (d) $U$ . . . . .	80
FIGURA 19 – Estimativa do erro de discretização sem o uso da MER ( $U_{Ri}$ ) e com MER ( $U_{pmc}$ ) <i>versus</i> a discretização espacial $h$ , considerando as variáveis: (a) $N$ , (b) $F$ , (c) $M$ e (d) $U$ . . . . .	84
FIGURA 20 – Evolução espacial para diferentes passos de tempos com $\gamma = 0,01$ : (a) densidade da célula tumoral; (b) densidade MEC; (c) concentração de EDM; (d) TIMP. . . . .	85

FIGURA 21 – Densidade das células tumorais no plano bidimensional para $t =$ 0, 5, 10, 15. . . . .	86
FIGURA 22 – Seção transversal horizontal no centro do domínio, conforme mostrado na FIGURA 20, para $t = 0, 5, 10$ e 15, variáveis: (a) $N$ , (b) $F$ , (c) $M$ e (d) $U$ , com $\gamma = 0,01$ . . . . .	87
FIGURA 23 – Seção transversal horizontal da densidade de células cancerosas, variável $N$ , em diferentes tempos para $\gamma = 0,005$ e $\gamma = 0,01$ . . . . .	88

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1	– Valores dos parâmetros físicos. . . . .	66
TABELA 2	– Valor de $\ Eh\ _\infty$ das quatro variáveis $N$ , $F$ , $M$ e $U$ , para os casos <i>singlegrid</i> (SG) e <i>multigrid</i> (MG). . . . .	67
TABELA 3	– Número de pontos nas discretizações espacial e temporal. . . . .	68
TABELA 4	– Tempo computacional do ciclo $V(\nu_1, \nu_2)$ em segundos ( $s$ ), variando $\nu_1$ e $\nu_2$ , para $nm = 9$ . . . . .	72
TABELA 5	– Número de iterações do método <i>singlegrid</i> e número de ciclos $V(0,2)$ do método <i>multigrid</i> para diferentes valores de $nm$ . . . . .	73
TABELA 6	– $t_{CPU}$ (em segundos) e <i>Speed-up</i> dos métodos SG e MG. . . . .	76
TABELA 7	– Coeficientes $c$ e $p$ do $t_{CPU}(\mathcal{N})$ na Eq. (5.14) para SG e MG. . . . .	78
TABELA 8	– Estimativa do $t_{CPU}$ para os métodos <i>singlegrid</i> e <i>multigrid</i> . . . . .	78
TABELA 9	– Efetividade dos estimadores $U_{\psi^*}$ e $U_{pmc}$ para as variáveis $N$ , $F$ , $M$ e $U$ . . . . .	79
TABELA 10	– Comparação dos métodos <i>singlegrid</i> e <i>multigrid</i> para solução realista. . . . .	82

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2D	– Bidimensional
3D	– Tridimensional
CFD	– <i>Computational fluid dynamics</i>
MDF	– Método das diferenças finitas
EDP	– Equação diferencial parcial
EDM	– Enzima degradativa da matriz
MEC	– Matriz extracelular
TIMP	– Concentração de inibidores teciduais de Metaloproteinase
CDS	– <i>Central differencing scheme</i>
ER	– Extrapolação de Richardson
MER	– Múltipla extrapolação de Richardson
CN	– Crank-Nicolson
ETL	– Erro de truncamento local
SG	– <i>Singlegrid</i>
MG	– <i>Multigrid</i>
GSRB	– Gauss-Seidel <i>red-black</i>
CPU	– Unidade central de processamento

## LISTA DE SÍMBOLOS

$x, y$	– Variáveis espaciais (abscissa, ordenada)
$t$	– Variável temporal
$h$	– Distância entre os pontos da discretização espacial
$h_x, h_y$	– Espaçamentos entre os pontos da malha nos sentidos horizontal e vertical
$N_x, N_y$	– Números de pontos nas discretizações espaciais $x$ e $y$
$N_t$	– Número de pontos na discretização temporal $t$
$N$	– Número de pontos quando $N = N_x = N_y = N_t$
$f_n, f_f, f_m, f_u$	– Termos fonte das variáveis $n$ , $f$ , $m$ e $u$ , respectivamente
$p$	– Ordem de complexidade do <i>solver</i>
$E$	– Erro numérico
$ Eh$	– Erro de discretização
$p_E, p_U, p_A, p_V$	– Ordens efetiva, aparente, assintótica e verdadeira, respectivamente
$\  \cdot \ _\infty$	– Norma do máximo
$re$	– Razão de engrossamento
$r$	– Razão de refino
$t_f$	– Tempo final
$n$	– Variável de interesse que representa a densidade de células tumorais
$f$	– Variável de interesse que representa a densidade de matriz extracelular
$m$	– Variável de interesse que representa a concentração das enzimas degradativas da matriz
$u$	– Variável de interesse que representa a concentração de inibidores teciduais de metaloproteinases
$d_n$	– Constante de difusão da densidade das células cancerosas
$d_m$	– Constante de difusão de EDM
$d_u$	– Constante de difusão do inibidor

$nm$	– Número de malhas
$P_C$	– Ponto central do domínio
$V_M$	– Variável média
$it$	– Número de iterações
$\rho$	– Fator de convergência
$\rho_m$	– Fator de convergência médio
$t_{CPU}$	– Tempo computacional
$s$	– Segundos
$\mathcal{N}$	– Número total de incógnitas

### **Símbolos gregos**

$\Phi$	– Solução analítica para a variável de interesse
$\phi$	– Solução numérica para a variável de interesse
$\tau$	– Tamanho do passo de tempo
$\Delta$	– Operador laplaciano
$\nabla$	– Operador nabla
$\mu_1$	– Taxa de proliferação das células tumorais
$\mu_2$	– Taxa de crescimento da MEC
$\gamma$	– Taxa de haptotaxia
$\Omega$	– Domínio geométrico contínuo
$\nu_1$	– Número de pré-suavização
$\nu_2$	– Número de pós-suavização

### **Subscritos**

$i,j$	– Contadores na direção espacial
$F$	– Malha fina
$G$	– Malha grossa
$SG$	– Malha super-grossa

## Sobrescritos

$h, 2h$  – Malha fina e grossa, respectivamente

$k$  – Contador na direção temporal

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO . . . . .</b>	<b>17</b>
<b>1.1</b>	<b>O problema . . . . .</b>	<b>18</b>
<b>1.2</b>	<b>Motivação . . . . .</b>	<b>20</b>
<b>1.3</b>	<b>Objetivos . . . . .</b>	<b>21</b>
<b>1.4</b>	<b>Revisão bibliográfica . . . . .</b>	<b>21</b>
1.4.1	Simulação tumoral . . . . .	21
1.4.2	Método <i>multigrid</i> . . . . .	25
1.4.3	Análise de erros . . . . .	27
<b>1.5</b>	<b>Organização do texto . . . . .</b>	<b>28</b>
<b>2</b>	<b>MODELO MATEMÁTICO . . . . .</b>	<b>30</b>
<b>2.1</b>	<b>Modelagem tumoral . . . . .</b>	<b>31</b>
<b>2.2</b>	<b>Limitações e validade biológica do modelo avascular . . . . .</b>	<b>32</b>
<b>3</b>	<b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA . . . . .</b>	<b>34</b>
<b>3.1</b>	<b>Método das diferenças finitas . . . . .</b>	<b>34</b>
<b>3.2</b>	<b>Método de Crank-Nicolson . . . . .</b>	<b>37</b>
<b>3.3</b>	<b>Sistema linear e o método <i>multigrid</i> . . . . .</b>	<b>38</b>
3.3.1	Método <i>multigrid</i> . . . . .	39
3.3.2	Operadores de restrição e prolongação . . . . .	41
3.3.3	Ciclos do <i>multigrid</i> . . . . .	42
<b>3.4</b>	<b>Análise de erros . . . . .</b>	<b>44</b>
3.4.1	Erro de truncamento . . . . .	44
3.4.2	Erro de iteração . . . . .	46
3.4.3	Erro de arredondamento . . . . .	46
<b>3.5</b>	<b>Erro de programação . . . . .</b>	<b>46</b>
<b>3.6</b>	<b>Múltipla extrapolação de Richardson . . . . .</b>	<b>47</b>
<b>3.7</b>	<b>Estimadores para o erro de discretização . . . . .</b>	<b>49</b>
3.7.1	Estimadores . . . . .	49
3.7.2	Eficácia da estimativa de erro . . . . .	51
<b>4</b>	<b>MODELO NUMÉRICO . . . . .</b>	<b>53</b>
<b>4.1</b>	<b>Malha utilizada . . . . .</b>	<b>53</b>
<b>4.2</b>	<b>Linearização . . . . .</b>	<b>54</b>
<b>4.3</b>	<b>Discretização da variável <math>N</math> . . . . .</b>	<b>55</b>
<b>4.4</b>	<b>Discretização da variável <math>F</math> . . . . .</b>	<b>58</b>
<b>4.5</b>	<b>Discretização da variável <math>M</math> . . . . .</b>	<b>59</b>

4.6	Discretização da variável $U$ . . . . .	60
5	<b>RESULTADOS E DISCUSSÕES: PROBLEMA COM SOLUÇÃO ANALÍTICA</b> . . . . .	65
5.1	<b>Verificação numérica</b> . . . . .	65
5.1.1	Erro de discretização . . . . .	67
5.1.2	Ordens efetiva e aparente . . . . .	68
5.2	<b>Desempenho e eficiência</b> . . . . .	71
5.2.1	Configuração do ciclo $V(\nu_1, \nu_2)$ . . . . .	72
5.2.2	Fator de convergência médio ( $\rho_m$ ) . . . . .	74
5.2.3	Tempo computacional ( $t_{CPU}$ ) . . . . .	75
5.2.4	Complexidade dos métodos ( $p$ ) . . . . .	77
5.3	<b>Estimadores do erro</b> . . . . .	79
6	<b>RESULTADOS E DISCUSSÕES: PROBLEMA REALISTA</b> .	82
7	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> . . . . .	89
7.1	Conclusões gerais . . . . .	89
7.2	Principais contribuições . . . . .	89
7.3	Trabalhos futuros . . . . .	90
	<b>REFERÊNCIAS</b> . . . . .	91

# 1 INTRODUÇÃO

Nas Ciências e nas Engenharias, percebe-se a necessidade em compreender fenômenos naturais, particularmente os que envolvem a dinâmica dos fluidos em movimento, nos quais, em alguns casos, a biomatemática tem um papel fundamental. Pois, muitos destes fenômenos relacionam formulações de equações e modelos matemáticos, proporcionando à compreensão das dinâmicas e interações em sistemas biológicos. Entretanto, problemas reais, normalmente, não apresentam soluções analíticas conhecidas, sendo necessário um tratamento computacional para gerar resultados aproximados.

Dentro deste contexto, a área da Dinâmica dos Fluidos Computacional (*Computational Fluid Dynamics*, CFD) estuda métodos computacionais para simulação de fenômenos que envolvem fluidos em movimento, com ou sem trocas de calor e tem por objetivo principal reduzir o número de experimentos e explorar fenômenos que não poderiam ser estudados em laboratório de forma prática (FORTUNA, 2000).

Modelos matemáticos em CFD requerem o uso de métodos que forneçam soluções numéricas acuradas e confiáveis. Devido a alguns desses modelos não apresentarem solução analítica conhecida, aproximações numéricas são usadas para transformar o modelo contínuo em um modelo discreto.

Essas equações são resolvidas usando diferentes técnicas numéricas para a discretização espacial, como o método dos volumes finitos (GOLUB; ORTEGA *et al.*, 1992; MALISKA, 2017), elementos finitos (ZIENKIEWICZ; TAYLOR; ZHU, 2005; REDDY, 2006), método das diferenças finitas (MDF) (GOLUB; ORTEGA *et al.*, 1992; FERZIGER; PERIĆ; STREET, 2002; PLETCHER; TANNEHILL; ANDERSON, 2012; CUMINATO; MENEGUETTE, 2013), entre outros. A aproximação temporal também pode ser realizada por meio de diferentes métodos, como o de Euler e o de Crank-Nicolson, além de outras estratégias clássicas (BURDEN; FAIRES; BURDEN, 2016).

A discretização das equações diferenciais resulta em grandes sistemas de equações algébricas que podem ser resolvidos utilizando métodos iterativos, visto que, para problemas de grande porte, tais métodos são mais adequados (BURDEN; FAIRES; BURDEN, 2016).

Os métodos iterativos mais usados para aproximar a solução são o método de Jacobi, Jacobi ponderado, Gauss-Seidel, entre demais técnicas (BURDEN; FAIRES; BURDEN, 2016). Porém, esses métodos geralmente perdem a eficiência quando o número de iterações aumenta ou a malha é refinada (BRIGGS; HENSON; MCCORMICK, 2000).

Para isso, busca-se métodos eficientes para a obtenção das soluções numéricas. Uma maneira de acelerar o processo de obtenção das soluções é aplicar o método *multigrid* (MG), que é amplamente difundido na literatura, uma vez que melhora significativamente os fatores de convergência no processo de solução de sistemas de equações.

Além de buscar um método que resolva os sistemas lineares de forma eficiente, com baixo custo computacional, é importante que as soluções sejam acuradas, visto que sistemas lineares discretizados e resolvidos por métodos iterativos são afetados por erros numéricos. Embora estes erros não possam ser totalmente eliminados, é imprescindível que sejam controlados, ou minimizados, em simulações numéricas computacionais (MARCHI; SILVA, 2002).

Segundo Roy (2005), de todas as fontes de erros numéricos, o erro de discretização é considerado como o mais significativo. Pode-se reduzir o erro de discretização com o refinamento de malhas; entretanto, aumenta-se o custo computacional. Outra alternativa é a utilização de técnicas de extrapolação, as quais são consideradas um pós-processamento de fácil implementação com baixo custo computacional (MARCHI *et al.*, 2013).

A utilização de técnicas de extrapolação como ferramentas computacionais eficazes é cada vez mais reconhecida no meio científico, sendo a extrapolação de Richardson (ER) um dos métodos mais conhecidos. Segundo Zlatev *et al.* (2017), “a extrapolação de Richardson é um procedimento numérico muito poderoso e popular, que pode ser utilizado de forma eficiente nos esforços para melhorar o desempenho de programas que lidam com grandes problemas científicos e de engenharia dependentes do tempo em computadores”. Ao se aplicar a ER de forma recursiva, é possível potencializar a sua eficácia, e esse processo é denominado múltipla extrapolação de Richardson (MER) (RICHARDSON; GAUNT, 1927). Estudos que exploram a técnica MER podem ser vistos em Marchi *et al.* (2016), Silva *et al.* (2021), Rodrigues *et al.* (2022), Silva *et al.* (2022), Foltran, Marchi e Moura (2023).

De acordo com Marchi (2001), além de minimizar os erros, é importante estimá-los, pois quando o erro é maior do que o aceitável, compromete a confiabilidade do uso da solução numérica e, quando é menor do que o necessário, há desperdício de recursos computacionais. Com o uso de estimadores, é possível prever quantitativamente o erro de discretização. Alguns estimadores disponíveis na literatura são conhecidos como estimadores de Richardson, delta e o *Grid Convergence Index* (GCI) (ROACHE, 1998).

Com base nessas considerações, pretende-se neste trabalho solucionar um modelo matemático relacionado à CFD de forma eficiente e precisa. Para garantir a eficiência nos resultados, será utilizada a técnica de *multigrid* para acelerar a convergência. Além disso, busca-se reduzir e estimar os erros de discretização por meio da aplicação do MER, otimizando a acurácia e a confiabilidade das simulações de um sistema biológico.

## 1.1 O problema

O câncer é considerado um problema de saúde pública mundial. Para o ano de 2030, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que haverá 27 milhões de casos

novos, 17 milhões de mortes de câncer e 75 milhões de pessoas vivendo com este problema. Portanto, compreender os mecanismos que atuam é cada vez mais importante para a prevenção e o tratamento da doença (INCA, 2019).

Segundo Oncoguia (2017), o câncer é uma doença que resulta da multiplicação anormal de células no corpo. Normalmente, as células do nosso corpo crescem, se dividem e morrem de forma ordenada. No entanto, as células cancerosas não seguem este plano e continuam a crescer e se dividir sem parar, formando tumores. Estas células anormais também podem invadir outros tecidos e órgãos, o que pode levar à propagação da doença para outras partes do corpo, conhecido como metástase.

De acordo com Byrne (1999), inicialmente os tumores sólidos são avasculares, ou seja, não possuem suprimento sanguíneo próprio, contam com a difusão de vasos próximos para fornecer oxigênio, nutrientes e para remover resíduos. À medida que o tumor cresce, a demanda de nutrientes aumenta, mas como o fluxo de nutrientes é pequeno para fornecer toda a massa de células, o tamanho do crescimento do tumor torna-se limitado. O crescimento pode ser retomado somente se o tumor tornar-se vascularizado, isto é, se for permeado por uma rede de capilares. Nessa fase, fragmentos de tumor que invadem o suprimento de sangue são transportados para outras partes do corpo em que, se as condições forem favoráveis, estabelecem tumores secundários ou metástases. Para fazer a transição do crescimento avascular para o vascular, o tumor sofre um processo conhecido como angiogênese.

A invasão local e o desenvolvimento de metástases estão diretamente associados à matriz extracelular (MEC), que constitui o ambiente localizado entre as células. A MEC oferece suporte estrutural e bioquímico, fornecendo condições adequadas para o crescimento, migração e diferenciação celular. Sua estrutura é constituída por fibras, proteínas e colágeno.

A degradação da MEC torna-se fundamental para o crescimento de tumores malignos, invasão, metástase e angiogênese. Esta degradação ocorre por ação de enzimas degradativas da matriz (EDMs), como as metaloproteinases (MMPs), que atuam desorganizando a matriz por meio de processos que afetam as interações célula-célula e célula-matriz (PEREIRA *et al.*, 2005). Em contrapartida, os inibidores teciduais das metaloproteinases (TIMPs) regulam essa atividade, neutralizando as EDMs. A homeostasia entre MMPs e TIMPs, isto é, o equilíbrio funcional entre degradação e inibição da matriz extracelular, é essencial para a manutenção dos tecidos. Alterações na homeostasia têm sido associadas a doenças relacionadas à renovação não controlada da MEC, como câncer e doenças cardiovasculares (RIBEIRO *et al.*, 2008).

Conforme Rodrigues, Pinho e Mancera (2012), devido à complexidade do câncer, a construção de modelos matemáticos da doença ainda permanece um grande desafio. Por outro lado, é através do desenvolvimento e evolução dos modelos matemáticos

que descrevem diferentes aspectos do crescimento tumoral e da aplicação de técnicas computacionais para simulação que algumas características e detalhes da evolução do tumor podem ser descritos, bem como efetivamente utilizados em laboratórios clínicos.

Nesse sentido, o presente trabalho busca soluções eficientes e acuradas para resolver um sistema de equações que descreve o crescimento tumoral.

## 1.2 Motivação

Modelos matemáticos que representam um fenômeno físico, como a invasão de tecido celular por células cancerosas, geralmente são expressos por sistemas de equações diferenciais parciais (EDPs). Por se tratar de casos mais complexos, podem envolver mais de uma equação e apresentar equações não lineares; sendo assim, soluções analíticas são difíceis de serem determinadas ou não são conhecidas.

O modelo apresentado neste trabalho, de Kolev e Zubik-Kowal (2011a), foi desenvolvido a partir do modelo contínuo de crescimento tumoral avascular, investigado por Anderson *et al.* (2000). Este modelo consiste em um sistema de quatro EDPs acopladas, sendo duas não lineares. As três primeiras equações descrevem a densidade das células tumorais e do tecido hospedeiro (matriz extracelular) e a concentração das enzimas degradativas da matriz. A quarta equação do modelo foi proposta por Chaplain e Anderson (2003) e descreve a ação dos inibidores de tecido que são produzidos pela matriz extracelular (MEC) como resposta às enzimas degradativas da matriz (EDMs). A solução analítica do modelo é desconhecida; dessa forma, ele é solucionado apenas numericamente.

Ao solucionar numericamente um modelo matemático, é importante realizar a verificação da acurácia da solução, a fim de garantir a construção de um modelo numérico livre de erros ou inconsistências. Portanto, deve-se buscar a confiabilidade nos resultados numéricos; para isso, empregam-se ferramentas como a verificação e a validação (ROY, 2005).

De acordo com Thacker *et al.* (2004), a validação é um processo que busca determinar o grau em que o modelo representa com precisão o mundo real, dentro da perspectiva do uso pretendido do referido modelo. Pode-se encontrar na literatura trabalhos que comparam resultados dos modelos com observações clínicas reais, como pode ser visto em Anderson *et al.* (2000). A validação não será tratada neste trabalho, pois está aquém do objeto desta pesquisa.

A verificação, por sua vez, é dividida em duas etapas: a verificação do código computacional e a verificação da solução. A verificação do código constitui-se na asserção, tanto quanto possível, de que não existem erros ou inconsistências no algoritmo implementado. Enquanto a verificação da solução consiste no processo de quantificação dos erros decorrentes da simulação numérica (ARAKI, 2007).

Em particular, em problemas relacionados com a modelagem tumoral, a verificação numérica não se apresenta consolidada na literatura. Alguns trabalhos como Wise, Lowengrub e Cristini (2011), Ng e Frieboes (2018), Wise *et al.* (2008) simulam modelos de crescimento tumoral, utilizando o método *multigrid* para aceleração de convergência, mas não apresentam uma análise de verificação.

Dentro deste contexto, a motivação para o desenvolvimento desta pesquisa relaciona-se com a necessidade de resolução do sistema de equações que descrevem o crescimento tumoral, de forma mais eficiente, robusta e acurada, em comparação com os métodos conhecidos na literatura, aliados a um baixo custo computacional.

### 1.3 Objetivos

O objetivo geral do trabalho é a simulação do crescimento tumoral dado pelo modelo bidimensional proposto por Kolev e Zubik-Kowal (2011) através de um método eficiente, robusto e acurado. Os objetivos específicos são:

- Desenvolver uma metodologia numérica eficiente para simulação do crescimento tumoral.
- Implementar o método *multigrid* para acelerar a convergência das soluções numéricas do modelo proposto.
- Aplicar a múltipla extrapolação de Richardson (MER) para aumentar a acurácia das soluções numéricas.
- Utilizar o método das soluções fabricadas para verificar o código computacional.
- Avaliar estimadores de erro de discretização quanto à sua precisão em diferentes níveis de malha.
- Validar o modelo computacional em cenários realistas, analisando alguns parâmetros na progressão tumoral.

### 1.4 Revisão bibliográfica

Nesta seção é detalhada uma revisão bibliográfica de forma geral sobre simulação tumoral, método *multigrid* e análise de erros.

#### 1.4.1 Simulação tumoral

A simulação tumoral é uma técnica de modelagem computacional utilizada para estudar o crescimento e a dispersão do câncer. A modelagem matemática da progressão do câncer, incluindo seu microambiente associado, fornece uma visão importante sobre

a evolução do tumor. Além disso, a modelagem matemática é uma ferramenta para prever a dinâmica do crescimento tumoral, contribuindo para a interpretação de dados experimentais e clínicos, bem como para a avaliação de estratégias de tratamentos mais eficazes. Embora o foco histórico tenha sido estudar esses eventos por meio de observações experimentais e clínicas, a modelagem matemática e a simulação permitem a análise em múltiplas escalas temporais e espaciais (WISE *et al.*, 2008; LOWENGRUB *et al.*, 2009).

Na década de 1990, observou-se um avanço significativo nos estudos sobre tumores sólidos, com o desenvolvimento de modelos contínuos e discretos que abordaram desde o crescimento avascular e vascular até fenômenos mais complexos, como invasão tecidual, metástase, tensões residuais e mecânica multifásica tumoral (ARAUJO; MCELWAIN, 2004). Dentre as contribuições relevantes, destacam-se os trabalhos de Gatenby e colaboradores, que introduziram modelos inovadores baseados em equações de Lotka–Volterra para descrever a competição entre células tumorais e normais (GATENBY, 1991; GATENBY, 1995), bem como sistemas de equações de reação–difusão para simular a dinâmica espacial do tumor (GATENBY; GAWLINSKI, 2001; GATENBY; GAWLINSKI, 2003). Por sua vez, Perumpanani e Byrne (1999) propuseram um modelo que incorpora a motilidade celular, isto é, a capacidade de as células se moverem ativamente, para descrever a migração dirigida de células tumorais invasivas ao longo de gradientes da matriz extracelular, evidenciando mecanismos de invasão não tratados por abordagens anteriores.

Anderson *et al.* (2000), Chaplain e Anderson (2003), Byrne (2010), Chaplain e Lolas (2005) discutiram vários estágios de crescimento tumoral, apresentando uma variedade de ideias matemáticas, como o crescimento tumoral avascular, angiogênese, invasão e interações tumor-hospedeiro; fundamentais no estudo das várias fases da progressão do câncer.

A maioria dos modelos de simulação tumoral propostos na literatura se enquadram em duas grandes categorias, com base na representação do tecido tumoral: modelos contínuos e modelos discretos baseados em células.

Modelos contínuos, baseados em EDOs ou EDPs, são amplamente utilizados para descrever densidades de células tumorais, matriz extracelular, enzimas degradativas e concentrações de substratos como oxigênio e fatores de crescimento. Esses modelos permitem discretização eficiente e uso de solucionadores rápidos, sendo mais viáveis em larga escala do que modelos baseados em células individuais (LOWENGRUB *et al.*, 2009). Entretanto, sistemas discretos são úteis para capturar processos celulares detalhados, porém podem ser limitados por seu alto custo computacional quando modelam um grande número de células.

A seguir, são apresentados alguns exemplos de trabalhos que utilizaram modelos contínuos baseados em EDPs para simulação de crescimento tumoral, com diferentes

estratégias numéricas de resolução.

Em Anderson *et al.* (2000), os autores propuseram dois modelos, um contínuo e outro discreto, para descrever a invasão de tecido saudável por células tumorais. O modelo contínuo, que serve como base para o desenvolvimento do modelo apresentado nesta tese, é formulado por meio de um sistema de equações diferenciais parciais (EDPs) que considera três variáveis principais: a densidade de células tumorais, a concentração de matriz extracelular e a concentração de enzimas degradativas (MDEs). As simulações foram conduzidas em uma e duas dimensões, utilizando o método de Gear e o método de linhas para o caso unidimensional, e diferenças finitas no caso bidimensional.

A partir desse modelo, diversas extensões foram propostas para incorporar novos mecanismos biológicos e variáveis regulatórias associadas à invasão tumoral. Entre elas, destaca-se o trabalho de Chaplain (2003), que introduziu o papel do oxigênio como nutriente essencial ao crescimento celular e acrescentou uma equação para os inibidores endógenos das MDEs, representados pelas metaloproteinases inibidoras de tecidos (TIMPs), responsáveis por limitar a degradação da MEC. Em seguida, Chaplain e Lolas (2005) e Chaplain e Lolas (2006) refinaram o modelo ao incluir termos de quimiotaxia, proliferação celular e remodelamento tecidual, ampliando o entendimento sobre a interação entre crescimento tumoral e microambiente.

Dando continuidade a essa linha, Kolev e Zubik-Kowal (2011a) apresentaram uma extensão numérica robusta do modelo contínuo de Anderson *et al.* (2000), incorporando as variáveis propostas em trabalhos posteriores, como as TIMPs, e analisando de forma detalhada o comportamento espaço-temporal do sistema. O modelo proposto por Kolev e Zubik-Kowal (2011a) é composto por quatro EDPs acopladas, descrevendo as interações entre células tumorais, MEC, MMPs e TIMPs, e foi resolvido numericamente por meio de métodos de diferenças finitas com controle de passo e condições de contorno de Neumann. Essa formulação, além de estabilizar a solução numérica, serviu de base para estudos computacionais subsequentes, como o de López, Ruiz e Castaño (2018), que implementaram o modelo em uma e duas dimensões utilizando uma abordagem mista com o método dos elementos finitos (MEF) e diferenças finitas no tempo.

Diversos trabalhos subsequentes buscaram estender ou refinar aspectos da dinâmica tumoral, especialmente no contexto de invasão e metástase. Por exemplo, Franssen *et al.* (2019) desenvolveram uma estrutura híbrida que incorpora tanto a invasão local quanto a disseminação metastática, combinando elementos contínuos e discretos e empregando o método *multigrid* para maior eficiência computacional. Ainda nesse contexto, destaco o trabalho que desenvolvi em Maganin *et al.* (2020), no qual o modelo contínuo de crescimento tumoral foi implementado em uma geometria bidimensional não regular, representando o contorno de uma mama. A discretização foi realizada por meio do método de diferenças finitas, sem a utilização de esquemas *multigrid*, com ênfase na análise da dinâmica tumoral

em domínios mais realistas. Já Katsaounis *et al.* (2024) propuseram um modelo multiescala híbrido em três dimensões, com maior detalhamento biológico, mantendo como referência a formulação de Anderson *et al.* (2000). Por sua vez, Szymańska *et al.* (2024) apresentaram um modelo contínuo com ênfase na plasticidade fenotípica das células tumorais, destacando como essa característica pode influenciar tanto a morfologia da frente invasiva quanto a formação de focos múltiplos de tumor.

Por fim, Sakariya, Prasad e Kumar (2025) propuseram um modelo inovador para descrever o crescimento de tumores cerebrais em domínios bidimensionais irregulares, incorporando derivadas fracionárias de ordem variável no tempo. A discretização temporal foi realizada por meio do método das diferenças finitas, enquanto a discretização espacial empregou funções de base radial gaussianas, destacando-se pela análise de existência, unicidade e estabilidade da solução, além de explorar a influência dos parâmetros fracionários na dinâmica tumoral.

Esses estudos evidenciam a diversidade de abordagens numéricas e a constante evolução dos modelos matemáticos aplicados à simulação tumoral. Dando continuidade a essa perspectiva, observa-se que o avanço dos métodos computacionais em áreas como a biomedicina é fundamental, pois as ferramentas de simulação oferecem grande potencial para prever comportamentos tumorais e auxiliar no planejamento de intervenções (SANTIAGO *et al.*, 2023). Assim, a modelagem matemática do crescimento tumoral torna-se essencial, especialmente nas fases iniciais da doença, fornecendo percepções sobre a dinâmica do câncer, como a interação entre células tumorais e o microambiente, o papel de substâncias reguladoras e os fatores que influenciam o processo de invasão.

O estágio avascular do tumor é amplamente modelado com base na proliferação celular e na degradação da matriz extracelular. Variáveis como densidade celular, concentração de enzimas degradativas e inibidores são essenciais para entender essa fase inicial do câncer (ANDERSON *et al.*, 2000; CHAPLAIN; ANDERSON, 2003; CHAPLAIN; LOLAS, 2005; BYRNE, 2010). Um destaque é a haptotaxia, que é a migração celular orientada por gradientes na matriz extracelular, na qual direciona as células tumorais para o tecido saudável.

Estudos recentes como Tao e Winkler (2019), Pekmen e Yirmili (2024) e Lorenzi, Macfarlane e Painter (2024) destacam a influência da dinâmica das enzimas e da haptotaxia na progressão tumoral. Compreender essas interações é essencial para desenvolver modelos capazes de prever o comportamento tumoral em aplicações clínicas e experimentais (WU, 2025).

### 1.4.2 Método *multigrid*

O método *multigrid* (MG) surgiu na década de 1960 como uma técnica promissora para acelerar a convergência de métodos iterativos na resolução de sistemas oriundos da discretização de equações diferenciais parciais (EDPs). Foi introduzido por Fedorenko em 1962, com estudos iniciais aplicados à equação de Poisson e posteriormente estendido por Bakhvalov para problemas elípticos com a equação de advecção-difusão (FEDORENKO, 1962; FEDORENKO, 1964; BAKHVALOV, 1966).

O método MG foi empregado por outros autores como Astrakhsantsev (1971), Frederickson (1975), Wachspress (1975), Wesseling (1977), Hackbusch (1978), mas sua consolidação se deu com os trabalhos de Brandt, que além de introduzir os conceitos fundamentais da técnica, como a análise local de Fourier e os esquemas de correção (*Correction Scheme*, CS) e de aproximação completa (*Full Approximation Scheme*, FAS), também demonstrou sua eficiência em problemas lineares e não lineares (BRANDT, 1973; BRANDT, 1977). O esquema CS é mais apropriado para problemas lineares, enquanto o FAS é recomendado para problemas não lineares (BRIGGS; HENSON; MCCORMICK, 2000; TROTTERBERG; OOSTERLEE; SCHULLER, 2001).

Diversos estudos contribuíram para a maturidade do método, abordando sua aplicação em diferentes tipos de problemas e malhas. Wesseling (2004) destacou a eficácia do método em problemas elípticos, enquanto Ferziger, Perić e Street (2002) mostraram limitações em casos dominados por advecção. Trottenberg, Oosterlee e Schuller (2001) enfatizaram que o desempenho do método depende da escolha adequada dos parâmetros, como o tipo de ciclo, número de níveis de malha e operadores de transferência entre malhas. Segundo Roache (1998), o uso eficiente do método MG permite a obtenção de soluções mais precisas em menos tempo, viabilizando simulações em malhas mais refinadas com menor erro de discretização.

Estudos como os de Pinto e Marchi (2006) analisaram o impacto do número de iterações internas e níveis de malha no tempo de CPU para os esquemas CS e FAS, na equação de Laplace bidimensional. Outros autores também investigaram configurações ótimas para o método MG (OLIVEIRA *et al.*, 2006; SANTIAGO; MARCHI, 2007; PINTO; MARCHI, 2007; SUERO *et al.*, 2010; RUTZ; PINTO, 2016; ZANATTA *et al.*, 2018). Em especial, Santiago e Marchi (2007), Santiago, Marchi e Souza (2015) mostraram que o acoplamento de equações não compromete a eficiência do método, além disso, Santiago (2010), Santiago, Marchi e Souza (2015) reforçaram que não há vantagens em aplicá-lo isoladamente em problemas que envolvem o acoplamento de equações, como nas formulações função de fluxo-vorticidade e nas equações de Burgers.

Duas abordagens principais do método MG são destacadas: o *multigrid* geométrico, adequado para malhas estruturadas (WESSELING; OOSTERLEE, 2001), e o *multigrid*

algébrico, voltado a malhas não estruturadas (STÜBEN, 2001). Briggs, Henson e McCormick (2000) compararam ambas as abordagens e mostraram que o *multigrid* geométrico é geralmente mais eficiente em termos de memória e tempo computacional, sendo o algébrico indicado quando o geométrico não é aplicável.

Nos últimos anos, os métodos *multigrid* com acoplamento espaço-tempo têm sido amplamente investigados, dada sua capacidade de explorar paralelismo em simulações de larga escala envolvendo equações diferenciais parciais dependentes do tempo. Notay (2022) apresentou uma formulação com múltiplos passos temporais e engrossamento espacial, destacando melhorias na eficiência computacional. Falgout *et al.* (2014) propuseram um *multigrid* espaço-tempo voltado para arquiteturas modernas, enquanto Chaudet-Dumas, Gander e Pogożelskyte (2023) desenvolveram uma análise teórica detalhada da convergência de algoritmos *multigrid* espaço-tempo aplicados a problemas parabólicos. No campo da poroelasticidade, Franco *et al.* (2018) introduziram o algoritmo *Waveform Relaxation multigrid* para o modelo de Biot, combinando técnicas de análise semi-algébrica com suavizadores do tipo Vanka. Posteriormente, Franco e Pinto (2024) estenderam essa abordagem com uma formulação *multigrid space-time* eficiente para problemas com condutividade hidráulica.

Método *multigrid* com aplicações na bioengenharia térmica também tem sido bem-sucedido, como demonstrado por Santiago *et al.* (2023), que resolveram a equação de Pennes em malhas 2D com o método *Waveform Relaxation*. Adicionalmente, Benedusi, Minion e Krause (2021) realizaram uma comparação experimental entre diferentes estratégias espaço-temporais em equações reação-difusão, ressaltando as vantagens relativas de cada abordagem em termos de robustez e desempenho.

No que diz respeito ao desempenho, Oliveira *et al.* (2012) mostraram que, no problema específico por eles estudado, o método MG foi até sete mil vezes mais rápido que o método *singlegrid* (SG), que utiliza uma única malha, em simulações de condução de calor. Mais recentemente, Zen, Pinto e Franco (2025) aplicaram o *multigrid* em um modelo não linear de transferência de calor unidimensional em silício, com condições de contorno relaxantes, obtendo ganhos ainda maiores, mais de 20.000 vezes mais rápido que o SG, devido à combinação das técnicas FAS e *Waveform Relaxation* (uma varredura temporal não clássica), aliada à utilização de malhas temporais e espaciais adequadas para maximizar a eficiência do método. No mesmo contexto, Malacarne, Pinto e Franco (2025) combinaram o *multigrid* com o *Waveform Relaxation* com subdomínios no tempo para resolver problemas de propagação de ondas bidimensionais, alcançando melhor convergência, menos oscilações e uma grande redução no tempo de simulação.

Na literatura, poucas são as aplicações do método MG envolvendo simulações tumorais. Em Wise, Lowengrub e Cristini (2011), o método foi utilizado para resolver um sistema tridimensional de advecção-difusão-reação altamente não linear com discretização

por diferenças finitas. O estudo evidenciou o desafio computacional na resolução dessas equações acopladas, demonstrando que o MG é uma alternativa viável. De forma complementar, Santiago *et al.* (2023) apresentaram um método *Multigrid Waveform Relaxation* para a resolução da equação de Pennes, empregada na modelagem do transporte de calor em tecidos biológicos, obtendo ganhos expressivos de desempenho e precisão, o que reforça o potencial do MG em aplicações biomédicas. Em continuidade, Ng e Frieboes (2018) detalharam a aplicação de um algoritmo *multigrid* não linear totalmente adaptativo, com discretização temporal por Crank-Nicolson, obtendo simulações realistas de tumores ricos em matriz extracelular, como o adenocarcinoma pancreático.

Para uma compreensão mais aprofundada dos fundamentos do método *multigrid*, com detalhes na aplicação, suavização e correção na malha grossa, os esquemas CS e FAS, complexidade, tipos de ciclos, análise de Fourier, técnicas avançadas como *multigrid* adaptativo e paralelo, entre outros, podem ser encontrados em livros como Wesseling (2004), Briggs, Henson e McCormick (2000), Trottenberg, Oosterlee e Schuller (2001).

### 1.4.3 Análise de erros

A análise de erros em solução numérica refere-se ao estudo dos erros que surgem durante o processo de cálculos numéricos aproximados. Quando apresentam-se problemas matemáticos complexos ou sistemas de equações que não podem ser resolvidos de forma exata, muitas vezes recorre-se a métodos numéricos para obter soluções aproximadas. No entanto, essas soluções podem conter erros numéricos devido às limitações dos métodos utilizados e à representação finita dos números em um computador.

Martins (2013) destaca que a simulação numérica, amplamente fundamentada em equações diferenciais, tem-se tornado cada vez mais importante em aplicações científicas e de engenharia. Em geral, as simulações numéricas em CFD destacam-se pela sua robustez e eficiência. Contudo, conforme Stern *et al.* (2001) e Karimi *et al.* (2012), um dos grandes desafios encontrados diz respeito ao nível de acurácia das soluções numéricas. Logo, deve-se tentar reduzir os erros numéricos e, sempre que possível, fazer uma estimativa do erro envolvido nas soluções apresentadas.

Vários autores analisaram erros em diferentes contextos. Gomes *et al.* (2012) estudaram como o tipo de malha afeta a precisão na simulação da propagação de ondas. Kwiatkowski Jr. *et al.* (2022) compararam a ordem efetiva de diminuição do erro com o refinamento de malha em processos de aeração em grãos. Para o crescimento tumoral, Mohammadi, Dehghan e Marchi (2021) utilizaram uma solução refinada como referência para medir a acurácia dos métodos.

Uma técnica amplamente utilizada para reduzir erros de discretização é a extrapolação de Richardson (ER), que elimina termos dominantes de truncamento

(BURDEN; FAIRES; BURDEN, 2016; GRASSELLI; PELINOVSKY, 2008). Essa técnica tem sido aplicada com sucesso em diversos problemas, como equações de difusão-reação e vibração massa-mola (SUN; ZHANG, 2004; SOROUSHAN; WRIGGERS; FARJOODI, 2009; WANG; ZHANG, 2009). Modificações na ER também permitem gerar estimadores de erro. Roache (1997), Marchi (2001), Novak (2012) e Marchi *et al.* (2016) propuseram novos estimadores, avaliando sua acurácia e confiabilidade.

A múltipla extrapolação de Richardson (MER) aplica ER recursivamente para aumentar a ordem de convergência. Estudos como Marchi *et al.* (2010) mostraram que MER reduz significativamente erros em malhas triangulares, enquanto Martins (2013), Marchi *et al.* (2016) a aplicaram com sucesso a equações de Poisson e Burgers, adaptando a metodologia a diferentes tipos de variáveis.

O trabalho de Rodrigues *et al.* (2022) aplicou a técnica MER para melhorar a precisão em simulações de escoamento em meio poroso deformável. Usando diferenças finitas e o método de Crank–Nicolson, os autores resolveram grandes sistemas com o método *multigrid* e o suavizador Vanka. Com a metodologia empregada, reduziram significativamente o erro de discretização; em alguns casos, o uso da MER (com 6 níveis de extrapolação) reduziu o erro de discretização em mais de 62 mil vezes, aumentando a acurácia e a confiabilidade das soluções.

No contexto de degradação tumoral, desenvolvi em Maganin, Pinto e Romeiro (2022) uma análise de verificação numérica para um modelo unidimensional, avaliando as ordens aparente e efetiva do erro de discretização e comprovando a eficácia dos estimadores de Richardson. Nesta tese, esses conceitos são estendidos para um modelo bidimensional de crescimento tumoral e para a aplicação da técnica MER, com o objetivo de desenvolver um método eficiente, robusto e acurado, capaz de lidar com as complexidades multiescalares desse fenômeno. A escolha por duas dimensões se justifica pela correspondência com exames clínicos predominantemente bidimensionais e pela viabilidade computacional em estudos de verificação.

Para uma visão abrangente sobre tipos de erros, técnicas de estimativa e práticas de verificação computacional, destacam-se os trabalhos de Ferziger, Perić e Street (2002).

## 1.5 Organização do texto

Este trabalho está estruturado da seguinte forma: no Capítulo 2 é descrito o modelo matemático adotado para a simulação do crescimento tumoral. O Capítulo 3 apresenta a fundamentação teórica sobre análise de erros, técnicas de estimativa e redução do erro de discretização, incluindo a técnica de múltipla extrapolação de Richardson, além de métodos de discretização e o método *multigrid*. O Capítulo 4 detalha o modelo numérico e o processo de discretização empregado, abrangendo tanto os aspectos espaciais quanto temporais. O

Capítulo 5 trata da verificação dos códigos computacionais implementados usando um modelo com solução analítica conhecida. Este capítulo também inclui a análise da ordem do erro de discretização e a eficácia dos estimadores de erro. No Capítulo 6, discutem-se os resultados numéricos obtidos, incluindo a eficiência do método MG e a aplicação da MER a um problema realista. Também são exploradas simulações tumorais bidimensionais, destacando a influência da haptotaxia. Por fim, o Capítulo 7 apresenta as considerações finais, enfatizando as principais contribuições do trabalho e os desdobramentos futuros.

## 2 MODELO MATEMÁTICO

Desenvolvido em Kolev e Zubik-Kowal (2011a), o modelo matemático descreve o crescimento de tumores sólidos genéricos no estágio avascular, com o objetivo de analisar as interações entre o tumor e o tecido circundante. Neste estágio, o tumor ainda não desenvolveu vascularização própria, mas processos de invasão local e degradação da matriz extracelular (MEC) já estão presentes.

O modelo é baseado em um sistema acoplado de equações diferenciais parciais (EDPs) dependentes do tempo, envolvendo quatro variáveis principais: a densidade de células tumorais ( $n$ ), a densidade da matriz extracelular ( $f$ ), a concentração de enzimas degradativas da matriz ( $m$ ) e a concentração de inibidores teciduais de metaloproteinasas (TIMP) ( $u$ ), também chamados de inibidores endógenos. O sistema é dado por:

$$\frac{\partial n}{\partial t} = \underbrace{d_n \Delta n}_{\text{difusão}} - \underbrace{\gamma \nabla \cdot (n \nabla f)}_{\text{haptotaxia}} + \underbrace{\mu_1 n(1 - n - f)}_{\text{proliferação}}, \quad (2.1)$$

$$\frac{\partial f}{\partial t} = - \underbrace{\eta m f}_{\text{degradação}} + \underbrace{\mu_2 f(1 - n - f)}_{\text{renovação}}, \quad (2.2)$$

$$\frac{\partial m}{\partial t} = \underbrace{d_m \Delta m}_{\text{difusão}} + \underbrace{\alpha n}_{\text{produção}} - \underbrace{\theta u m}_{\text{neutralização}} - \underbrace{\beta m}_{\text{decaimento}}, \quad (2.3)$$

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \underbrace{d_u \Delta u}_{\text{difusão}} + \underbrace{\xi f}_{\text{produção de inibidor}} - \underbrace{\theta u m}_{\text{neutralização}} - \underbrace{\rho u}_{\text{decaimento}}. \quad (2.4)$$

Considera-se o domínio espacial  $\Omega \subseteq \mathbb{R}^2$ , onde  $\Delta$  representa o operador Laplaciano,  $\nabla$  é o operador gradiente e  $\nabla \cdot$  denota o divergente. O intervalo de tempo ( $t$ ) considerado é  $(0, t_f]$ .

As condições iniciais genéricas associadas ao sistema de equações são dadas por:

$$n(x, y, 0) = n_0(x, y), \quad (2.5)$$

$$f(x, y, 0) = f_0(x, y), \quad (2.6)$$

$$m(x, y, 0) = m_0(x, y), \quad (2.7)$$

$$u(x, y, 0) = u_0(x, y), \quad (2.8)$$

em que  $(x, y) \in \Omega$ , com funções dadas  $n_0, f_0, m_0, u_0$  definidas em  $\Omega$ .

As condições de contorno, do tipo Dirichlet, são descritas genericamente por:

$$n(\mathbf{x}_b, t) = b_1, \quad (2.9)$$

$$f(\mathbf{x}_b, t) = b_2, \quad (2.10)$$

$$m(\mathbf{x}_b, t) = b_3, \quad (2.11)$$

$$u(\mathbf{x}_b, t) = b_4, \quad (2.12)$$

para  $\mathbf{x}_b \in \partial\Omega$ , sendo  $\partial\Omega$  o contorno do domínio assumido e  $0 < t \leq t_f$ , onde  $b_1, b_2, b_3$  e  $b_4$  são valores reais conhecidos definidos conforme o cenário físico adotado.

As condições iniciais e de contorno específicas utilizadas nos testes numéricos serão detalhadas nos Capítulos 5 e 6. No Capítulo 5, será empregada uma solução analítica fabricada para validação da implementação numérica, assumindo condições de Dirichlet homogêneas ( $b_i = 0$  para  $i = 1, 2, 3, 4$ ). Já no Capítulo 6, será investigado um cenário mais realista, no qual considera-se a presença de um nódulo tumoral inicial em  $\Omega$  e a matriz extracelular intacta nas bordas. Nesse caso, adotam-se condições de Dirichlet nulas para  $n, m$  e  $u$ , e valor unitário para  $f$  no contorno, representando um tecido saudável ainda não degradado.

Tais condições são amplamente adotadas na literatura, conforme apresentado em Kolev e Zubik-Kowal (2011a), López, Ruiz e Castaño (2018), Maganin *et al.* (2020), podendo ser adaptadas a diferentes contextos biomédicos conforme o problema a ser modelado.

## 2.1 Modelagem tumoral

Segundo Anderson *et al.* (2000), o modelo, Eqs. (2.1)–(2.4), descreve o comportamento acoplado entre células tumorais e o microambiente extracelular. O termo de difusão  $d_n \Delta n$  representa o movimento aleatório das células tumorais, enquanto o termo de haptotaxia  $-\gamma \nabla \cdot (n \nabla f)$  modela o movimento direcionado ao longo de gradientes de adesividade ou concentração da MEC. Esse mecanismo reflete a tendência das células tumorais a migrarem em direção a regiões com maior concentração de moléculas de adesão, como fibronectina, laminina e colágeno, substâncias que resultam da degradação parcial da MEC e que facilitam a motilidade celular.

A taxa de proliferação  $\mu_1 n(1 - n - f)$  limita o crescimento celular em função da densidade local e da fração ocupada pela matriz. O termo de renovação  $\mu_2 f(1 - n - f)$  atua de forma análoga à MEC, representando a regeneração tecidual.

A concentração de enzimas degradativas da matriz (EDM) ( $m$ ), que são produzidas localmente pelas células tumorais, difunde-se no tecido e sofre decaimento natural com taxa  $\beta$ . Além disso, as enzimas são neutralizadas por inibidores endógenos (TIMPs),  $\theta um$ .

O termo  $\alpha n$  modela a taxa de produção de enzimas, assumida proporcional à densidade de células tumorais.

A variável  $u$  representa a concentração dos inibidores TIMP, produzidos pela MEC em resposta à degradação tecidual. Assim, o termo  $\xi f$  expressa essa produção regulatória. Os inibidores difundem-se com coeficiente  $d_u$ , sofrem decaimento natural com taxa  $\rho$  e reagem com as enzimas degradativas, impedindo que essas enzimas continuem degradando a matriz extracelular.

Assim, o movimento das células tumorais combina difusão aleatória e migração direcionada (haptotaxia), estimulada por gradientes de MEC degradada. As EDMs ( $m$ ) promovem a invasão tecidual, degradando localmente a matriz e criando espaço para a proliferação celular. A MEC ( $f$ ) é simultaneamente degradada e renovada, controlando a resistência mecânica e estrutural do tecido. E, os inibidores ( $u$ ) regulam a atividade das enzimas, estabilizando o microambiente e retardando o avanço do tumor.

Os parâmetros  $d_n$ ,  $d_m$  e  $d_u$  correspondem aos coeficientes de difusão da densidade de células tumorais, das enzimas e dos inibidores, respectivamente. As taxas  $\mu_1$  e  $\mu_2$  representam a proliferação das células e o crescimento da MEC, enquanto  $\eta$ ,  $\alpha$ ,  $\theta$ ,  $\beta$ ,  $\xi$  e  $\rho$  são constantes positivas associadas aos processos de degradação, produção, neutralização e decaimento. Os valores numéricos utilizados estão apresentados no Capítulo 5, TABELA 1.

O modelo proposto pode ser facilmente estendido para incluir efeitos de angiogênese ou tratamentos quimioterápicos, por meio da adição de novas variáveis e termos de acoplamento. No entanto, neste trabalho o foco permanece no estágio avascular, de modo a compreender em detalhe as interações locais entre o tumor e o tecido saudável circundante.

## 2.2 Limitações e validade biológica do modelo avascular

Embora o modelo descrito pelas Eqs. (2.1)–(2.4) forneça uma representação matemática consistente dos mecanismos iniciais de invasão tumoral, ele apresenta limitações inerentes à suposição de um crescimento puramente avascular. Nesse estágio, o tumor depende exclusivamente da difusão de nutrientes e oxigênio provenientes do tecido circundante, o que restringe seu tamanho. A ausência de vascularização impede o transporte eficiente de oxigênio e substratos metabólicos para o interior da massa tumoral.

Esse tipo de limitação é reconhecido, por exemplo, em Maganin (2020), onde os autores destacam que modelos avasculares são indicados apenas para representar as fases iniciais do crescimento tumoral. O trabalho enfatiza que, à medida que o tumor se desenvolve, esse mecanismo se torna ineficiente, exigindo a consideração de processos angiogênicos para garantir o aporte adequado de substâncias essenciais ao crescimento contínuo. Assim, reforça-se a necessidade de modelos mais complexos para descrever estágios avançados da progressão tumoral.

Outra limitação do modelo contínuo está relacionada à suposição de que os parâmetros biológicos, como coeficientes de difusão, taxas de produção e degradação, são constantes em todo o domínio espacial e durante toda a simulação. Essa abordagem, embora simplificadora, é comum na literatura e permite análises mais controladas e eficientes do ponto de vista computacional. Trabalhos como Chaplain (2003), Kolev e Zubik-Kowal (2011a) e López, Ruiz e Castaño (2018) utilizam coeficientes de difusão constantes para as variáveis tumorais, o que serve como base para a escolha feita nesta tese.

Por outro lado, alguns estudos mais recentes adotam coeficientes de difusão não constantes, buscando representar de forma mais realista a heterogeneidade do meio biológico. Em Ganesan e Lingeshwaran (2017), a difusividade das células tumorais depende da densidade da matriz extracelular. Já em Ptashnyk e Venkataraman (2025), o coeficiente de difusão das enzimas degradativas é modelado como função não linear da fração volumétrica da matriz, destacando a influência do microambiente na propagação tumoral.

Apesar dessas simplificações, o modelo possui validade biológica qualitativa comprovada, sendo amplamente aceito na literatura como uma base sólida para a compreensão da dinâmica inicial da invasão tumoral. Estudos como o de Kolev e Zubik-Kowal (2011b) demonstram que o modelo reproduz comportamentos coerentes com observações experimentais, tais como a formação de frentes invasivas, a degradação localizada da matriz extracelular e a migração celular dirigida por haptotaxia. Os autores mostram, por meio de simulações numéricas, que a interação entre células tumorais, enzimas degradativas e inibidores endógenos gera padrões espaciais complexos e biologicamente plausíveis de invasão tecidual, reforçando a aplicabilidade qualitativa do modelo para representar os estágios iniciais do câncer.

### 3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Este capítulo apresenta os fundamentos teóricos necessários para este trabalho. São abordados os principais conceitos relacionados à discretização de equações diferenciais parciais (EDPs), ao método proposto para a aceleração da convergência na solução de sistemas lineares, à análise de erros numéricos e à técnica empregada para a redução dos erros de discretização.

#### 3.1 Método das diferenças finitas

Segundo Fortuna (2000), obter a solução de uma equação diferencial em uma região contínua  $R$  implicaria determinar o valor da variável dependente em cada ponto desse domínio. Computacionalmente, isso só é possível de forma exata quando existe uma solução exata para o problema. Nos casos em que tal solução não está disponível, recorre-se a métodos numéricos para calcular aproximações da solução em pontos discretos dentro do domínio. Como o método numérico opera sobre um conjunto finito de pontos, a região não pode ser tratada como verdadeiramente contínua. O processo de selecionar esses pontos e resolver o problema apenas neles é denominado discretização do domínio, sendo o conjunto resultante conhecido como malha.

Após a discretização do domínio, é necessário converter as equações diferenciais em formas discretas, substituindo as derivadas presentes por expressões algébricas que incluem a função desconhecida. Esse procedimento é conhecido como discretização das equações (MARCHI; SILVA, 2002). Na sequência, um método numérico tem a função de resolver as equações resultantes da discretização para estimar a solução numérica do problema original, obtendo assim uma solução aproximada.

Um dos métodos mais utilizados para discretizar as equações diferenciais é o método das diferenças finitas (MDF) (FERZIGER; PERIĆ; STREET, 2002; BURDEN; FAIRES; BURDEN, 2016), porém métodos como elementos finitos (MEF) e volumes finitos (MVF) também são muito utilizados. Neste trabalho, o MDF será empregado.

O princípio fundamental do MDF é aproximar, através de expressões algébricas, cada termo do modelo matemático para cada ponto ou nó da malha (FERZIGER; PERIĆ; STREET, 2002).

As aproximações numéricas por diferenças finitas podem ser obtidas através da expansão em série de Taylor, a qual permite expressar cada tipo de aproximação e a respectiva ordem do erro.

Por simplicidade, são apresentadas algumas aproximações para as derivadas utilizando a expansão de Taylor, considerando uma única variável. No entanto, de maneira análoga, podem ser obtidas aproximações ao considerar duas ou mais variáveis.

Assim, seja  $f(x)$  uma função contínua no intervalo  $[a, b]$  e que possua derivadas contínuas até ordem  $n$  nesse intervalo, ou seja,  $f$  pertence  $C^n[a, b]$ . Com isso, a aproximação de Taylor é dada por:

$$f(x) = f(x_0) + h \left. \frac{df}{dx} \right|_{x_0} + \frac{h^2}{2!} \left. \frac{d^2f}{dx^2} \right|_{x_0} + \frac{h^3}{3!} \left. \frac{d^3f}{dx^3} \right|_{x_0} + \dots + R_n, \quad (3.1)$$

em que  $h = x - x_0$ ,  $R_n$  é o resto, definido como

$$R_n = \frac{h^n}{(n)!} \left. \frac{d^n f}{dx^n} \right|_{\xi}, \xi \in [x_0, x]. \quad (3.2)$$

Para determinar a primeira derivada de uma função  $f$  no ponto  $x_i = ih$ , ao qual será denotada por  $\left. \frac{df}{dx} \right|_i$ , expande-se  $f(x_i + h)$  em série de Taylor em torno do ponto  $x_i$

$$f(x_i + h) = f(x_i) + h \left. \frac{df}{dx} \right|_i + \frac{h^2}{2!} \left. \frac{d^2f}{dx^2} \right|_i + \frac{h^3}{3!} \left. \frac{d^3f}{dx^3} \right|_i + \dots + R_n. \quad (3.3)$$

Isolando a primeira derivada na Eq. (3.3), pode-se escrever

$$\left. \frac{df}{dx} \right|_i = \frac{f(x_i + h) - f(x_i)}{h} + ETL, \quad (3.4)$$

em que

$$ETL = -\frac{h}{2!} \left. \frac{d^2f}{dx^2} \right|_i - \frac{h^2}{3!} \left. \frac{d^3f}{dx^3} \right|_i - \dots \quad (3.5)$$

Ao conjunto dos termos da Eq. (3.5) dá-se o nome de erro de truncamento local (ETL), que surge da utilização de um número finito de termos da série de Taylor. Observa-se que o termo dominante do ETL é proporcional a  $h$ , pois a menor potência de  $h$  que aparece na expansão do erro é  $h^1$ . A essa potência dominante, associada ao comportamento assintótico do erro de discretização quando  $h \rightarrow 0$ , dá-se o nome de ordem assintótica do erro, denotada por  $p_A$ . Neste caso, temos que o ETL é de primeira ordem, pois  $p_A = 1$ . Mais detalhes sobre esse conceito serão apresentados na Seção 3.4.1.

Para simplificar a notação dada pela Eq. (3.4), utiliza-se  $f_{i \pm k}$  para  $f(x_i \pm kh)$ , com isso

$$\left. \frac{df}{dx} \right|_i \approx \frac{f_{i+1} - f_i}{h}. \quad (3.6)$$

A aproximação dada pela Eq. (3.6) é uma equação de diferenças finitas que representa uma aproximação de primeira ordem,  $O(h)$ , para a primeira derivada de  $f$ , utilizando um ponto a jusante (*Downwind Differencing Scheme*, DDS).

Uma segunda aproximação de diferenças finitas pode ser obtida a partir da expansão de  $f(x_i - h)$  em série de Taylor em torno de  $x_i$ , resultando em

$$f(x_i - h) = f(x_i) - h \left. \frac{df}{dx} \right|_i + \frac{h^2}{2!} \left. \frac{d^2f}{dx^2} \right|_i + O(h^3). \quad (3.7)$$

Isolando a primeira derivada na Eq. (3.7), tem-se

$$\left. \frac{df}{dx} \right|_i \approx \frac{f_i - f_{i-1}}{h}, \quad (3.8)$$

que é outra aproximação de primeira ordem,  $O(h)$ , para a primeira derivada de  $f$ , utilizando um ponto a montante (*Upwind Differencing Scheme*, UDS).

Para obter uma aproximação de segunda ordem,  $O(h^2)$ , para a primeira derivada de  $f$ , manipula-se convenientemente as expansões em série de Taylor, descritas nas Eqs. (3.3) e (3.7)

$$f(x_i + h) - f(x_i - h) = 2h \left. \frac{df}{dx} \right|_i + O(h^3), \quad (3.9)$$

assim,

$$\left. \frac{df}{dx} \right|_i \approx \frac{f_{i+1} - f_{i-1}}{2h}. \quad (3.10)$$

Tem-se que a aproximação obtida em Eq. (3.10) é denominada como sendo a aproximação por diferença central de dois pontos (*Central Differencing Scheme*, CDS).

Ainda utilizando as expansões Eqs. (3.3) e (3.7), manipula-se para que a primeira derivada seja eliminada e desta maneira, encontra-se a aproximação de  $O(h^2)$  para a derivada segunda, dada por

$$f(x_i + h) + f(x_i - h) = 2f(x_i) + h^2 \left. \frac{d^2f}{dx^2} \right|_i + O(h^4), \quad (3.11)$$

assim, tem-se

$$\left. \frac{d^2f}{dx^2} \right|_i \approx \frac{f_{i+1} - 2f_i + f_{i-1}}{h^2}. \quad (3.12)$$

Para obter uma expressão que relacione a variação de  $f$  com incrementos em  $x$ , dado por  $h_x$ , e em  $y$ , dado por  $h_y$ , deve-se utilizar a expansão em série de Taylor de funções de duas variáveis. Supondo que a função  $f$  seja contínua e que apresente derivadas parciais contínuas até ordem  $n$ , com  $n$  maior que a derivada de maior ordem utilizada. A série de Taylor, então, é dada por

$$\begin{aligned} f(x_i + h_x, y_j + h_y) = & f(x_i, y_j) + (h_x) \left. \frac{\partial f}{\partial x} \right|_{i,j} + (h_y) \left. \frac{\partial f}{\partial y} \right|_{i,j} + \frac{(h_x)^2}{2!} \left. \frac{\partial^2 f}{\partial x^2} \right|_{i,j} + \\ & 2 \frac{(h_x)(h_y)}{2!} \left. \frac{\partial^2 f}{\partial x \partial y} \right|_{i,j} + \frac{(h_y)^2}{2!} \left. \frac{\partial^2 f}{\partial y^2} \right|_{i,j} + R_n \end{aligned} \quad (3.13)$$

em que  $R_n$  é o resto.

Após algumas manipulações algébricas, utilizando a Eq. (3.13), que podem ser encontradas em Fortuna (2000), tem-se as fórmulas de diferenças finitas centradas, utilizadas para aproximar as primeiras e segundas derivadas de funções de duas variáveis, como sendo

$$\left. \frac{\partial f}{\partial x} \right|_{i,j} = \frac{f_{i+1,j} - f_{i-1,j}}{2h_x} + O(h_x^2), \quad (3.14)$$

$$\left. \frac{\partial f}{\partial y} \right|_{i,j} = \frac{f_{i,j+1} - f_{i,j-1}}{2h_y} + O(h_y^2), \quad (3.15)$$

$$\left. \frac{\partial^2 f}{\partial x^2} \right|_{i,j} = \frac{f_{i+1,j} - 2f_{i,j} + f_{i-1,j}}{(h_x)^2} + O(h_x^2), \quad (3.16)$$

$$\left. \frac{\partial^2 f}{\partial y^2} \right|_{i,j} = \frac{f_{i,j+1} - 2f_{i,j} + f_{i,j-1}}{(h_y)^2} + O(h_y^2). \quad (3.17)$$

Para um estudo mais detalhado, consultar Ferziger, Perić e Street (2002), Fortuna (2000), Burden, Faires e Burden (2016).

### 3.2 Método de Crank-Nicolson

Métodos numéricos eficientes são essenciais para a resolução de equações diferenciais, em particular, equações diferenciais em regime transiente. O método numérico de Crank-Nicolson (CN) se destaca por sua estabilidade e precisão, sendo amplamente utilizado para a aproximação dos termos temporais das equações diferenciais parciais (EDPs), como a EDP unidimensional descrita por:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = F\left(u, x, t, \frac{\partial u}{\partial x}, \frac{\partial^2 u}{\partial x^2}\right), \quad (3.18)$$

em que  $t$  e  $x$  representam as variáveis temporal e espacial, respectivamente,  $u(x, t)$  é a função solução e  $F$  é uma função que depende de  $u, x, t$  e das derivadas espaciais de  $u$  na EDP.

Considerando  $u(x_i, t_k) = u_i^k$  como a solução numérica da equação no domínio espacial discreto  $x_i$  em um instante de tempo  $k$ , o termo espacial é discretizado utilizando a média das diferenças entre os instantes  $k + 1$  e  $k$ , resultando em:

$$\frac{u_i^{k+1} - u_i^k}{\Delta t} \approx \frac{1}{2} (F_i^{k+1} + F_i^k), \quad (3.19)$$

em que  $u_i^{k+1}$  é a solução no tempo atual  $k + 1$ ,  $\Delta t$  é o passo de tempo, e  $F_i^k$  e  $F_i^{k+1}$  representam as funções que dependem de  $u, x, t$  e das derivadas espaciais de  $u$  no ponto  $x_i$  nos tempos  $k$  e  $k + 1$ , respectivamente.

O método CN, conforme mostrado na Eq. (3.19), é um método implícito de segunda ordem no tempo, com erro global de truncamento de  $O(\Delta t^2)$  (BURDEN; FAIRES; BURDEN, 2016), é considerado incondicionalmente estável para problemas de difusão, no

sentido de que não impõe um limite estrito para o tamanho do passo de tempo  $\Delta t$  em função do passo espacial  $\Delta x$ . No entanto, a escolha de  $\Delta t$  deve ser feita de forma a manter uma boa relação com  $\Delta x$ , garantindo precisão e evitando perda significativa de acurácia na solução numérica.

### 3.3 Sistema linear e o método *multigrid*

A discretização de equações diferenciais parciais (EDPs) por métodos numéricos, como diferenças finitas, resulta em sistemas lineares de grande porte, que exigem técnicas eficientes para sua resolução. Um exemplo geral desse sistema é dado por

$$A\mathbf{u} = \mathbf{f}, \quad (3.20)$$

em que  $A$  é a matriz de coeficientes,  $\mathbf{u}$  é o vetor de incógnitas e  $\mathbf{f}$  é o vetor de termos independentes.

Seja  $\mathbf{v}$  uma aproximação para a solução exata  $\mathbf{u}$ . Define-se o erro associado como

$$\mathbf{e} = \mathbf{u} - \mathbf{v}, \quad (3.21)$$

e o resíduo, uma medida calculável usada para monitorar a convergência do método, como

$$\mathbf{r} = \mathbf{f} - A\mathbf{v}. \quad (3.22)$$

O erro e o resíduo estão relacionados pela chamada equação residual:

$$A\mathbf{e} = \mathbf{r}, \quad (3.23)$$

a qual constitui a base para o funcionamento de métodos iterativos *multigrid*, nos quais aproximações sucessivas são corrigidas a partir da solução de problemas residuais em diferentes níveis de malha.

Existem diversos métodos para resolver os sistemas dados pela Eq. (3.20), aqui chamados de *solvers*. Dentre eles, os métodos diretos e os métodos iterativos. De acordo com Burden, Faires e Burden (2016) os métodos iterativos são mais eficientes computacionalmente que os métodos diretos para resolver tais sistemas lineares de grande porte gerados da discretização de EDPs.

Para encontrar a solução desses sistemas de equações por meio de métodos iterativos, é necessário fornecer uma estimativa inicial para a solução. A partir dessa aproximação, novas soluções são geradas iterativamente. Caso o processo seja convergente, a aproximação melhora a cada iteração. O processo é encerrado quando um critério de parada é satisfeito, o qual pode estar baseado no erro, no resíduo, no número máximo de iterações, entre outros. A literatura apresenta diversos métodos iterativos, tais como

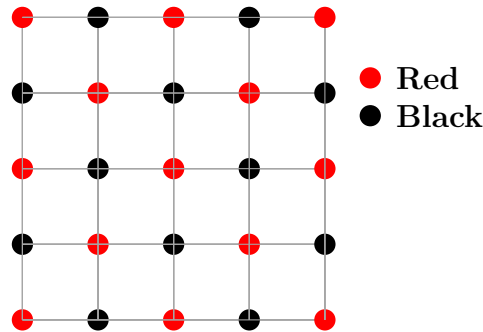
Jacobi, Jacobi ponderado, Gauss–Seidel, Sobre-Relaxação Sucessiva (SOR), Fatoração LU incompleta.

Neste trabalho, adota-se o método de Gauss–Seidel como *solver* padrão, pois, segundo Briggs, Henson e McCormick (2000), Trottenberg, Oosterlee e Schuller (2001), esse método apresenta boas propriedades de suavização (propriedade de reduzir rapidamente os modos oscilatórios do erro, deixando apenas os modos suaves).

Em particular, utiliza-se a versão com ordenação *red-black* (GSRB) do método de Gauss–Seidel, conforme descrito em Wesseling (2004), Trottenberg, Oosterlee e Schuller (2001). Nessa abordagem, os nós da malha são organizados segundo um padrão de tabuleiro de xadrez: primeiro, atualizam-se todos os nós vermelhos utilizando os valores antigos dos nós pretos adjacentes; em seguida, os nós pretos são atualizados com os novos valores já computados nos nós vermelhos.

Essa ordenação permite que os cálculos em cada subconjunto de nós (vermelhos ou pretos) sejam realizados independentemente e de forma paralela, promovendo maior eficiência computacional. A FIGURA 1 ilustra essa organização para o caso bidimensional, destacando a distribuição alternada dos pontos vermelhos e pretos na malha.

FIGURA 1 – Ordenação *red-black* em malha 2D.



FONTE: A autora (2025).

O *solver* Gauss-Seidel *red-black* tem sido bastante utilizado em trabalhos envolvendo o método *multigrid*, como: Trottenberg, Oosterlee e Schuller (2001), Briggs, Henson e McCormick (2000), Wesseling e Oosterlee (2001), Pinto e Marchi (2006), Malacarne, Pinto e Franco (2025), entre outros.

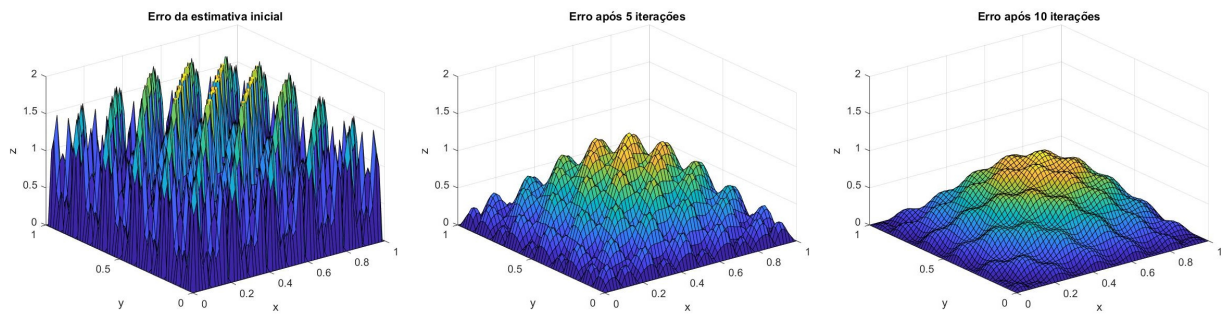
### 3.3.1 Método *multigrid*

Nesta seção será abordado o estudo proposto originalmente por Fedorenko (1964), conhecido por método *multigrid* (MG). O método surgiu da necessidade de reduzir o tempo de processamento na obtenção de soluções numéricas para equações diferenciais,

mostrando que a velocidade de convergência com o uso da técnica é superior à dos métodos iterativos puros, ou seja, aos métodos *singlegrid* (SG), que utilizam uma única malha.

O método MG tem origem na propriedade de suavização dos métodos iterativos convencionais. Um método iterativo convencional possui bom fator de convergência somente nas primeiras iterações, onde os modos dos erros são mais oscilatórios, caracterizando a presença de modos de alta frequência. Porém, após algumas iterações, quando os modos dos erros tornam-se mais suaves, a convergência passa a ser mais lenta, sinalizando a predominância de modos de baixa frequência (TROTTERBERG; OOSTERLEE; SCHULLER, 2001). Para ilustrar este procedimento, pode-se observar na FIGURA 2, o comportamento das componentes do erro no processo iterativo do método de Gauss-Seidel para a equação de Poisson.

FIGURA 2 – Influência da iteração do método de Gauss-Seidel no erro.



FONTE: A autora (2025).

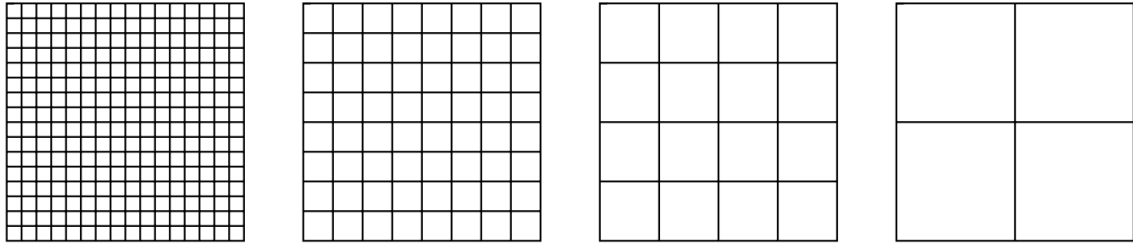
A FIGURA 2 apresenta o efeito da suavização do erro. Conforme observado, inicialmente o erro apresenta oscilações acentuadas, porém, após algumas iterações, não necessariamente fica pequeno, mas torna-se suave. De acordo com a literatura, as primeiras iterações do método de Gauss-Seidel geralmente apresentam bom fator de suavização, reduzindo rapidamente os modos oscilatórios do erro. No entanto, após algumas iterações, o processo torna-se lento, indicando a predominância dos modos suaves.

O método MG visa melhorar a taxa de convergência dos métodos iterativos em todas as faixas dos modos dos erros (oscilatórios e suaves). Segundo Briggs, Henson e McCormick (2000), os modos suaves tornam-se mais oscilatórios em malhas mais grossas. Com base nisso, a ideia é utilizar uma hierarquia de malhas e alternar suavizações em cada nível de malha e as aproximações destas soluções em uma malha mais grossa (com uma certa razão de engrossamento) através de operadores que transferem informações da malha fina para a malha imediatamente mais grossa (operador de restrição), e em seguida, transferir informações da malha grossa para a malha imediatamente mais fina (operador de prolongação), desta forma reduzindo todo o espectro de erros (erros de

alta e baixa frequência) (BRIGGS; HENSON; MCCORMICK, 2000; TROTTEBERG; OOSTERLEE; SCHULLER, 2001; WESSELING, 2004).

Como o MG é composto por uma hierarquia de malhas, é preciso utilizar alguma razão de engrossamento  $re = H/h$  entre elas. Aqui  $H$  e  $h$  referem-se ao espaçamento entre os nós das malhas grossa e fina, respectivamente. Segundo Briggs, Henson e McCormick (2000) e Brandt (1977),  $re = 2$  (ou seja,  $H = 2h$ ) é a razão de engrossamento mais utilizada e mais recomendada, e será utilizada neste trabalho. Então pode-se formar a sequência de malhas apenas dobrando o tamanho do espaçamento da malha sucessivamente. Assumindo que essa sequência termina com a malha mais grossa possível ou a mais grossa desejada. Na FIGURA 3 pode-se visualizar uma sequência de malhas com  $re = 2$ , para o caso bidimensional.

FIGURA 3 – Uma sequência de engrossamento de malhas utilizando  $re = 2$ .



FONTE: Trottenberg, Oosterlee e Schuller (2001).

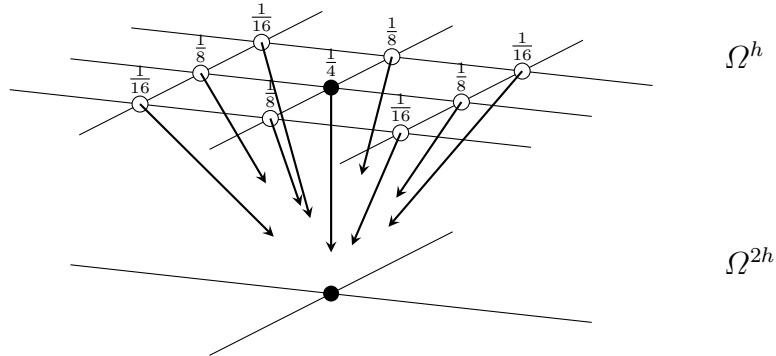
### 3.3.2 Operadores de restrição e prolongação

Os operadores que transferem informações da malha fina ( $\Omega^h$ ) para a malha imediatamente mais grossa ( $\Omega^{2h}$ ) são denominados operadores de restrição e são representados genericamente por  $I_h^{2h}$ . Os mais conhecidos são: injeção, meia ponderação e ponderação completa. Neste trabalho, será utilizado o operador de ponderação completa.

A restrição por ponderação completa, no caso bidimensional, é feita através de uma média ponderada entre o ponto central (P) e todos os pontos vizinhos (N, S, E, W, NW, SW, NE, SE) (BRIGGS; HENSON; MCCORMICK, 2000). A FIGURA 4 apresenta este processo de transferência de informações de  $\Omega^h$  para a malha  $\Omega^{2h}$ , indicando os respectivos pesos.

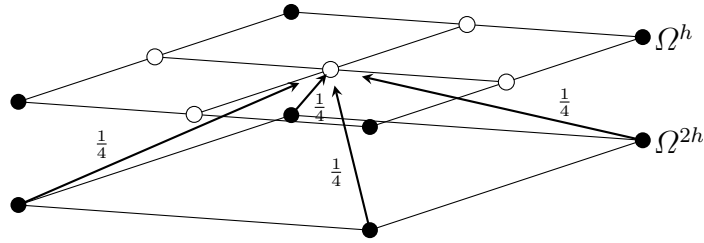
Os operadores que transferem informações da malha grossa ( $\Omega^{2h}$ ) para a malha imediatamente mais fina ( $\Omega^h$ ) são denominados operadores de prolongação (ou interpolação) e são representados genericamente por  $I_{2h}^h$ . Será empregado neste trabalho o operador de interpolação bilinear, um dos mais utilizados na literatura, e que pode ser visto na FIGURA 5, que apresenta a malha correspondente a este processo de transferência de informações da malha  $\Omega^{2h}$  para a malha  $\Omega^h$ , indicando os pesos.

FIGURA 4 – Operador de restrição por ponderação completa para o caso 2D.



FONTE: Franco (2017).

FIGURA 5 – Operador de interpolação bilinear para o caso 2D.



FONTE: Franco (2017).

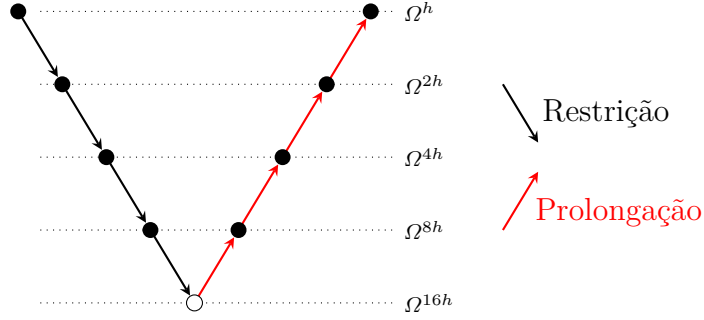
Outras informações sobre o operador de restrição completa, operadores de interpolação bilinear e demais operadores, podem ser vistas em Briggs, Henson e McCormick (2000), Wesseling (2004), Trottenberg, Oosterlee e Schuller (2001), Ferziger, Perić e Street (2002). A escolha pelos operadores de restrição por ponderação completa e interpolação bilinear baseia-se na fácil implementação e por excelentes resultados encontrados na literatura (FRANCO; PINTO, 2024).

### 3.3.3 Ciclos do *multigrid*

As diferentes formas de percorrer as malhas no método *multigrid* dão origem a diferentes tipos de ciclos. Os ciclos mais utilizados são o ciclo  $V$  e o ciclo  $W$ , sendo selecionados conforme a complexidade do problema e as exigências de convergência (WESSELING, 2004). Neste trabalho, adota-se o ciclo  $V(\nu_1, \nu_2)$  (veja a FIGURA 6, para o caso de cinco níveis), em que  $\nu_1$  e  $\nu_2$  representam o número de pré e pós-suavizações, isto é, o número de iterações do *solver* realizadas durante os processos de restrição e prolongação,

respectivamente. A escolha do ciclo  $V$  deve-se à sua comprovada eficiência computacional e robustez na resolução de EDPs do modelo proposto nesta tese.

FIGURA 6 – Estrutura do ciclo  $V$  para cinco níveis e  $re = 2$ . O símbolo  $\bullet$  representa suavização e o símbolo  $\circ$  a solução exata.



FONTE: Franco (2017).

Como discutido em Briggs, Henson e McCormick (2000), o método *multigrid* apresenta convergência eficiente em problemas elípticos. Para outros tipos de EDPs, como as de natureza parabólica ou hiperbólica, o uso de *multigrid* ainda constitui objeto de pesquisa, especialmente no que diz respeito à escolha dos operadores e à robustez da convergência.

A quantidade de suavizações por nível, representada por  $\nu$ , influencia diretamente a eficácia do método. Em geral, após a diminuição dos componentes oscilatórios do erro, não é vantajoso continuar aplicando o suavizador, pois o método tende a estagnar. Dessa forma, o número de iterações do suavizador deve ser ajustado de acordo com a análise do comportamento do erro em cada nível de malha, podendo variar entre as etapas de pré e pós-suavização e também entre diferentes níveis. Para problemas que apresentam dificuldades de convergência, como os que envolvem anisotropias e malhas não uniformes, pode ser necessário adotar um número maior de suavizações ou utilizar estratégias complementares para assegurar a taxa de convergência desejada.

O Algoritmo 1 descreve, para um determinado nível de malha  $l > 1$ , com espaçamentos  $h, 2h, 4h, \dots, 2^{l-1}h$ , a estrutura do ciclo  $V(\nu_1, \nu_2)$ , no qual são aplicadas  $\nu_1$  iterações de pré-suavização e  $\nu_2$  de pós-suavização em cada nível. Uma análise comparativa dos efeitos da escolha de  $\nu_1$  e  $\nu_2$  na precisão e desempenho da solução numérica é apresentada na Seção 5.2.1.

**Algoritmo 1: MG-V-Ciclo( $l$ )** — Algoritmo ciclo  $V$  do método *multigrid***Input:** Nível atual  $l$ ; nível máximo  $L_{\max}$ ; número de suavizações  $\nu_1$  e  $\nu_2$ **Output:** Aproximação  $v^{(l)}$  da solução de  $A_l v^{(l)} = f^{(l)}$ 


---

```

1  if  $l = L_{\max}$  ;                                // nível mais grosso
2  then
3  |   Resolva diretamente:  $A_l v^{(l)} = f^{(l)}$ ;
4  end
5  else
6  |   Pré-suavização: aplique  $\nu_1$  iterações de suavização em  $A_l v^{(l)} = f^{(l)}$ ;
7  |   Compute o resíduo:  $r^{(l)} = f^{(l)} - A_l v^{(l)}$ ;
8  |   Restrinja o resíduo:  $f^{(l+1)} = I_{2^{l-1}h}^{2^l h} r^{(l)}$ ;
9  |   Inicialize  $v^{(l+1)} = 0$  na malha grossa;
10 |   MG-V-Ciclo( $l + 1$ );                          // chamada recursiva
11 |   Interpole a correção:  $v^{(l)} \leftarrow v^{(l)} + I_{2^l h}^{2^{l-1} h} v^{(l+1)}$ ;
12 |   Pós-suavização: aplique  $\nu_2$  iterações de suavização em  $A_l v^{(l)} = f^{(l)}$ ;
13 end

```

---

### 3.4 Análise de erros

Segundo Marchi (2001), três tipos de métodos podem ser empregados na solução de um problema: experimentais (onde existem erros experimentais), analíticos (com erros de modelagem) e numéricos (com erros de modelagem e numéricos).

Neste trabalho o interesse será pela análise de erros numéricos, em que o erro numérico ( $E$ ) corresponde à diferença entre a solução analítica exata ( $\Phi$ ) de uma variável de interesse e a sua solução numérica ( $\phi$ ) (FERZIGER; PERIĆ; STREET, 2002), ou seja,

$$E = \Phi - \phi. \quad (3.24)$$

De forma geral, o erro numérico pode ser gerado por três fontes principais: erros de truncamento, erros de iteração e erros de arredondamento (FERZIGER; PERIĆ; STREET, 2002; MARCHI, 2001). A seguir, cada fonte de erro será descrita com mais detalhes.

#### 3.4.1 Erro de truncamento

O erro de truncamento ocorre quando se aproxima um modelo matemático contínuo, que contém informações em um conjunto infinito de pontos, por um modelo discreto que possui informações em um conjunto finito de pontos. Conforme Roache (1998), o erro de truncamento é o resultado obtido ao interromper um processo infinito.

Segundo Pletcher, Tannehill e Anderson (2012), o erro de truncamento se origina das aproximações numéricas empregadas na discretização de um modelo matemático.

Em uma equação diferencial, o erro de truncamento é o resíduo que resulta quando se substitui a solução analítica exata da variável dependente na equação discretizada do modelo matemático. Em geral, este erro se reduz com a diminuição do tamanho da malha (MARCHI, 2001).

Dentre as fontes de erro numérico, o erro de truncamento é o mais significativo (ROY; OBERKAMPF, 2011). Quando os erros de truncamento representam a principal fonte do erro numérico, ou seja, quando os erros de iteração e de arredondamento são desprezados ou minimizados, o erro numérico é denominado de erro de discretização ( $Eh$ ) (FERZIGER; PERIĆ; STREET, 2002) e pode ser definido a partir da série de Taylor por

$$Eh = E(\phi) = c_0 h^{p_0} + c_1 h^{p_1} + c_2 h^{p_2} + c_3 h^{p_3} + \dots = \sum_{V=0}^{\infty} c_V h^{p_V}, \quad (3.25)$$

em que os coeficientes  $c_V$ ,  $V = 0, 1, 2, 3, \dots$  são números reais obtidos em função da variável dependente do problema e de suas derivadas, mas independem de  $h$ .

Por definição, as ordens verdadeiras,  $p_V$ , são os expoentes de  $h$ , e são inteiros positivos que seguem a relação  $p_0 < p_1 < p_2 < p_3 \dots$ . A primeira ordem verdadeira,  $p_0$ , é chamada ordem assintótica, conhecida na literatura por ordem de acurácia, e é denotada por  $p_A$ . A ordem assintótica é um resultado teórico que pode ser obtido *a priori* das soluções numéricas a partir dos tipos de aproximações utilizadas na discretização do problema, de forma análoga ao realizado nas Seções 3.1 e 3.2. Assim, antes de se obter qualquer solução numérica, é possível prever o comportamento assintótico do erro de discretização.

Através das chamadas estimativas *a posteriori*, é possível verificar se a ordem assintótica do erro de discretização, calculada *a priori*, coincide com a obtida pelo modelo numérico desenvolvido. A análise de  $p_A$  *a posteriori* da solução numérica é baseada no cálculo da ordem efetiva ( $p_E$ ), quando a solução analítica é conhecida; caso contrário, baseia-se no cálculo da ordem aparente ( $p_U$ ), nos quais são dadas por

$$p_E = \frac{\log \left| \frac{E(\phi_G)}{E(\phi_F)} \right|}{\log(r)} \quad (3.26)$$

e

$$p_U = \frac{\log \left| \frac{\phi_G - \phi_{SG}}{\phi_F - \phi_G} \right|}{\log(r)}, \quad (3.27)$$

onde  $\phi_F$ ,  $\phi_G$  e  $\phi_{SG}$  são as soluções numéricas obtidas nas malhas fina (com espaçamento  $h_F$ ), grossa ( $h_G$ ) e super grossa ( $h_{SG}$ ), respectivamente, geradas com razão de refino  $r = \frac{h_G}{h_F} = \frac{h_{SG}}{h_G}$ . Teoricamente, as ordens efetiva e aparente tendem à ordem assintótica

com o refinamento da malha, ou seja,  $p_E, p_U \rightarrow p_A$  quando  $h \rightarrow 0$  (MARCHI; SILVA, 2002).

### 3.4.2 Erro de iteração

Os erros de iteração estão associados à utilização de métodos iterativos na solução dos sistemas de equações algébricas obtidas do processo de discretização das equações diferenciais governantes do fenômeno físico estudado (ARAKI, 2007).

De acordo com Ferziger, Perić e Street (2002) define-se o erro de iteração ( $E_n$ ) da solução numérica ( $\phi_n$ ) de uma variável de interesse, na iteração  $n$ , como

$$E(\phi_n) = \phi_{ex} - \phi_n, \quad (3.28)$$

no qual  $\phi_{ex}$  representa a solução exata do sistema de equações algébricas.

O erro,  $E(\phi_n)$ , pode ser originado por diferentes fatores, como: o emprego de métodos iterativos para a solução das equações discretizadas, modelos constituídos por várias equações diferenciais sendo resolvidas separadamente, ou ainda pela existência de linearização no modelo matemático. De forma geral, o erro de iteração se reduz com o aumento do número de iterações (MARCHI, 2001).

### 3.4.3 Erro de arredondamento

Os erros de arredondamento estão relacionados à capacidade finita de representação de um certo número por um computador. Desta forma, os números são armazenados levando-se em consideração um número limitado de dígitos, que varia de acordo com a linguagem de programação, o tipo de variável utilizada e o processador empregado (ARAKI, 2007).

Segundo Marchi (2001), quanto maior é a precisão utilizada para representar as variáveis, menores são os erros de arredondamento; entretanto, maior é a memória computacional necessária para o armazenamento dessas variáveis.

## 3.5 Erro de programação

Os erros de programação são inerentes ao processo de desenvolvimento de códigos computacionais e não devem ser confundidos com erros numéricos. Enquanto os erros numéricos surgem de três principais fontes: erros de truncamento, erros de iteração e erros de arredondamento, os erros de programação estão relacionados à implementação e uso do código.

Os erros de programação podem ocorrer devido a diversas razões, incluindo: (i) uso incorreto de um modelo numérico na aproximação de um modelo matemático; (ii) falhas na implementação do modelo numérico no código computacional; (iii) uso inadequado do

código durante a solução numérica; (iv) outras fontes inesperadas de erro na programação (ROACHE, 1998).

Para minimizar erros de programação, a literatura apresenta diversas estratégias (FERZIGER; PERIĆ; STREET, 2002; ROACHE, 1998; MARCHI, 2001), tais como: (a) iniciar a implementação com um programa específico e, posteriormente, generalizá-lo; (b) desenvolver o código em etapas, facilitando a detecção de erros; (c) testar o *solver* em sistemas de equações simples com solução analítica conhecida; (d) utilizar uma malha pequena para verificar se a solução converge adequadamente, ou seja, se o erro de iteração atinge o nível do erro de máquina; (e) resolver um problema "fabricado" e verificar se, para  $h \rightarrow 0$ , ocorre  $E_h \rightarrow 0$  e  $p_U, p_E \rightarrow p_A$ .

No presente trabalho, todas essas estratégias foram adotadas, com especial atenção à verificação numérica, visando garantir a correta implementação e evitar erros de programação. Essa verificação é detalhada no Capítulo 5.

### 3.6 Múltipla extrapolação de Richardson

A extrapolação de Richardson (ER) é uma ferramenta amplamente utilizada na estimativa e redução do erro de discretização em simulações numéricas. Seu uso é indicado quando a solução numérica  $\phi(h)$  apresenta erro com comportamento previsível em função de um parâmetro real, geralmente o espaçamento  $h$ . A técnica consiste em combinar soluções obtidas em malhas com diferentes resoluções ( $\Omega^h$  e  $\Omega^{rh}$ , com  $r > 1$ ), com o objetivo de obter uma solução extrapolada  $\phi_\infty$  (solução analítica estimada) com ordem de erro mais elevada.

A formulação clássica da ER é dada por (RICHARDSON; GAUNT, 1927):

$$\phi_\infty = \phi(h) + \frac{\phi(h) - \phi(rh)}{r^p - 1}, \quad (3.29)$$

no qual  $p$  representa a ordem assintótica do erro ( $p_A$ ) e  $r = \frac{h_g}{h_{g+1}}$  é a razão de refino entre as malhas, onde  $g$  é uma malha grossa e  $g + 1$  é a malha imediatamente mais fina.

A múltipla extrapolação de Richardson (MER) é uma técnica numérica baseada na aplicação recursiva da ER, visando aumentar a ordem de acurácia das soluções numéricas obtidas em diferentes malhas (DAHLQUIST; BJÖRCK, 2008; MARCHI *et al.*, 2016). Essa abordagem permite elevar progressivamente a ordem de precisão do erro de discretização  $Eh$ , especialmente em métodos iterativos. A técnica pode ser considerada como um pós-processamento que requer apenas soluções numéricas obtidas em diferentes malhas, sem necessidade de alterações no código original.

Portanto, a MER realiza várias iterações de um método numérico e depois combina

essas iterações de maneira específica para obter uma estimativa mais precisa, elevando a  $p_A$  do erro de discretização ( $Eh$ ). No contexto do MDF, o erro de discretização decresce conforme a ordem verdadeira ( $p_V$ ) da equação de diferenças empregada, ou seja, a taxa com que o erro diminui quando a malha é refinada segue a ordem esperada do método (por exemplo,  $p_0 = 2$ ,  $p_1 = 4$ ,  $p_2 = 6$ ,  $\dots$ , para o caso do CDS nas variáveis espaciais e Crank-Nicolson na variável temporal na Eq. (3.25)). Porém, se não se conhece a ordem verdadeira, pode-se trabalhar com ordens aparentes estimadas numericamente (SILVA *et al.*, 2022).

Seja  $\phi_{g,0}$  a solução numérica na malha  $g$  sem extrapolação. A MER é definida de forma recursiva pela expressão:

$$\phi_{g,m} = \phi_{g,m-1} + \frac{\phi_{g,m-1} - \phi_{g-1,m-1}}{r^{p(m-1)} - 1}, \quad (3.30)$$

com  $g = m + 1, \dots, G$  e  $m = 1, \dots, g - 1$ , em que  $G$  é o número total de malhas disponíveis. A cada aplicação da MER, o termo de erro dominante é cancelado, elevando a ordem da aproximação.

Os valores de  $p_m$  obtidos a priori podem ser confirmados a posteriori com o conceito de ordem efetiva ( $p_E$ ) do erro de discretização, o qual, generalizado para a extrapolação de Richardson repetida, é dado por (MARCHI *et al.*, 2013)

$$(p_E)_{g,m} = \frac{\log\left(\frac{Eh_{g-1,m}}{Eh_{g,m}}\right)}{\log(r)} = \frac{\log\left(\frac{\Phi - \phi_{g-1,m}}{\Phi - \phi_{g,m}}\right)}{\log(r)}. \quad (3.31)$$

Em contextos no qual a solução analítica exata  $\Phi$  não é conhecida, a ordem aparente de convergência  $p_U$  pode ser estimada por:

$$(p_U)_{g,m} = \frac{\log\left(\frac{\phi_{g-1,m} - \phi_{g-2,m}}{\phi_{g,m} - \phi_{g-1,m}}\right)}{\log(r)}, \quad (3.32)$$

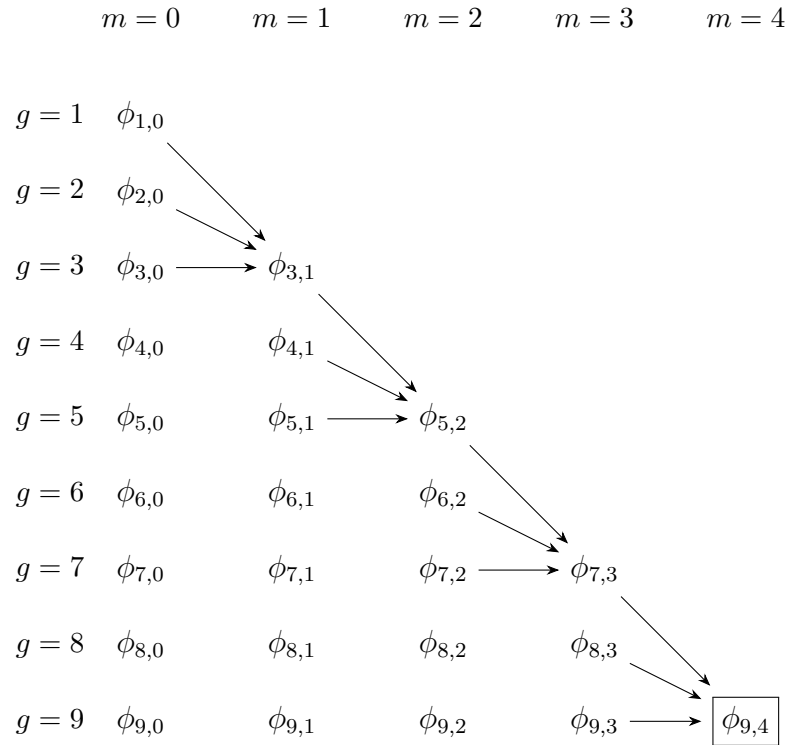
exigindo-se, portanto, no mínimo três malhas distintas para sua aplicação.

Um exemplo de representação gráfica da aplicação da MER considerando  $G = 9$ , para o caso da ordem aparente  $p_U$ , é apresentado na FIGURA 7. As linhas representam os níveis de malha  $g$  (isto é, diferentes refinamentos do domínio computacional), enquanto as colunas indicam os níveis de extrapolação  $m$ .

Cada nó  $\phi_{g,m}$  corresponde a uma solução numérica obtida no nível  $g$ , após  $m$  etapas sucessivas de extrapolação de Richardson. As setas direcionais indicam a construção hierárquica da extrapolação: a cada novo valor  $\phi_{g,m}$  são utilizadas três soluções consecutivas da coluna anterior ( $m - 1$ ), a saber,  $\phi_{g-2,m-1}$ ,  $\phi_{g-1,m-1}$  e  $\phi_{g,m-1}$ . Esse padrão é evidenciado pelas setas convergentes que apontam para cada extrapolação computada.

O processo avança até o ponto destacado  $\phi_{9,4}$ , que representa a solução extrapolada com maior nível de acurácia possível, considerando o total de malhas disponíveis ( $G = 9$ ) e o refinamento progressivo permitido pela estrutura da MER, sendo  $m = 4$  extrapoladas. Quanto maiores os valores de  $g$  e  $m$ , menor será o erro de discretização associado à variável extrapolada.

FIGURA 7 – Esquema prático do MER da solução numérica para  $G = 9$  com 4 níveis de extrapolação.



FONTE: Adaptado de Silva *et al.* (2021).

### 3.7 Estimadores para o erro de discretização

Nesta seção, são discutidos aspectos relacionados à estimativa do erro de discretização, considerando o uso de MER. Inicialmente, apresenta-se o estimador de Richardson para o erro de discretização. Em seguida, são explorados dois estimadores disponíveis na literatura, cujas expressões são adaptadas para aplicação em MER.

#### 3.7.1 Estimadores

Quando a solução analítica  $\Phi$  é desconhecida, o erro de discretização não pode ser calculado. Assim, é utilizado o conceito de incerteza ( $U$ ). A incerteza de uma solução numérica é calculada pela diferença entre a solução analítica estimada ( $\phi_\infty$ ) para uma variável de interesse e sua solução numérica ( $\phi$ ) (CHAPRA; CANALE, 1994), ou seja,

$$U(\phi) = \phi_\infty - \phi. \quad (3.33)$$

Uma maneira de estimar o erro de discretização é utilizar os estimadores de erro de Richardson baseados na ordem aparente ( $p_U$ ) e na ordem assintótica ( $p_A$ ), pois são amplamente relatados na literatura, servindo assim como estimadores de referência (MARCHI; SANTIAGO; CARVALHO JR, 2021).

Os estimadores de erro de Richardson são dados por

$$U_{Ri}(p_U) = \frac{(\phi_F - \phi_G)}{(r^{p_U} - 1)}, \quad U_{Ri}(p_A) = \frac{(\phi_F - \phi_G)}{(r^{p_A} - 1)}, \quad (3.34)$$

em que  $\phi_F$  e  $\phi_G$  são as soluções numéricas obtidas nas malhas fina ( $h_F$ ) e grossa ( $h_G$ ), respectivamente, geradas com razão de refino  $r = \frac{h_G}{h_F}$  e  $p_U$  dada pela Eq. (3.27).

Para obter a estimativa do erro de discretização levando em consideração o emprego de MER, utiliza-se dois estimadores presentes na literatura, que são eles, estimador de Richardson corrigido ( $pmc$ ) e estimador  $\psi$  corrigido ( $\psi^*$ ) (MARCHI *et al.*, 2016; RODRIGUES *et al.*, 2022).

O estimador de Richardson, denotado por  $pm$ , é uma extensão da formulação clássica (Eq. 3.34) e se aplica às soluções intermediárias obtidas com MER. Conforme apresentado em Martins (2013), Marchi *et al.* (2013), é definido como:

$$U_{pm}(\phi_{g,m}) = \frac{\phi_{g,m} - \phi_{g-1,m}}{r^{p_m} - 1}, \quad (3.35)$$

em que  $g$  representa o nível de malha e  $m$  o nível de extrapolação. Esse estimador é válido para  $m = 0, 1, \dots, G - 2$  e  $g = m + 2, \dots, G$ . Contudo, o estimador  $U_{pm}$  não estima o erro de discretização para o último nível de extrapolação com  $m$  máximo. Como alternativa, a utilização de um *fator de correção*  $r^{p_m}$ , de modo que o estimador passa a assumir a forma:

$$U_{pmc}(\phi_{g,m}) = r^{p_m} \cdot U_{pm}(\phi_{g+1,m}), \quad (3.36)$$

com  $m = g - 1$ . O fator de correção  $r^{p_m}$  ajusta a estimativa original, ampliando sua aplicabilidade.

Outra estimativa do erro de discretização com MER ( $E_m$ ) é conhecida como estimador  $\psi$ , que é dada por:

$$U_\psi(\phi_{g,m}) = \frac{\phi_{g,m} - \phi_{g-1,m-1}}{\psi - 1}, \quad \text{com} \quad \psi = \frac{\phi_{g-1,m-1} - \phi_{g-2,m-2}}{\phi_{g,m} - \phi_{g-1,m-1}}, \quad (3.37)$$

em que  $g = 3, \dots, G$ . Este estimador é eficaz na redução do erro somente quando a condição  $|\psi| > 1$  for satisfeita. Tal condição assegura a convergência.

Com base na Eq. (3.32), a ordem aparente é associada à estimativa do erro de discretização  $E_m$  na malha  $\Omega^{h_g}$ . No entanto, como essa estimativa depende de soluções obtidas em três malhas refinadas consecutivamente, considera-se que  $p_U$  representa a inclinação média do gráfico de  $E_m$ , refletindo a taxa de convergência local em um intervalo de discretização.

Partindo dessa abordagem, propõe-se que a razão de convergência calculada a partir de três malhas consecutivas, isto é,  $\Omega^{h_{g-1}}, \Omega^{h_g}, \Omega^{h_{g+1}}$ , seja atribuída à malha intermediária  $\Omega^{h_g}$ , considerando-se que  $h_{g-1}, h_g, h_{g+1}$  satisfaz uma razão de refino constante  $r = h_{g-1}/h_g = h_g/h_{g+1}$ , no qual  $g-1$  é uma malha supergrossa,  $g$  a malha grossa e  $g+1$  é a malha fina.

Para isso, uma correção do estimador  $\psi$ , denominada  $\psi^*$ , é introduzida de forma a incorporar informações de três níveis consecutivos de extrapolação da MER. O objetivo é melhorar a estabilidade e a precisão da estimativa do erro  $E_m$ . A correção é descrita por Marchi *et al.* (2013), como:

$$U_{\psi^*}(\phi_{g,m}) = \frac{\phi_{g,m} - \phi_{g-1,m-1}}{\psi^* - 1}, \quad \psi^* = \psi_{g+1}; g = 2, \dots, G-1, \quad (3.38)$$

para  $g = 2, \dots, G$ , em que,

$$\psi^* = \begin{cases} \frac{\phi_{g,m} - \phi_{g-1,m-1}}{\phi_{g+1,m+1} - \phi_{g,m}}, & g = 2, 3, \dots, G-1, \\ \frac{(\phi_{g-1,m-1} - \phi_{g-2,m-2})^2}{(\phi_{g,m} - \phi_{g-1,m-1})(\phi_{g-2,m-2} - \phi_{g-3,m-3})}, & g = G. \end{cases} \quad (3.39)$$

Esse estimador é especialmente útil nas etapas finais da extrapolação, em que o erro de arredondamento começa a influenciar os resultados. Ao considerar três malhas consecutivas, a razão  $\psi^*$  permite suavizar flutuações e fornecer uma estimativa mais robusta do erro de discretização, sobretudo quando os valores de  $|\psi|$  se aproximam de 1 ou os erros se tornam muito pequenos.

### 3.7.2 Eficácia da estimativa de erro

Em situações nas quais a solução analítica  $\Phi$  do problema não é conhecida, torna-se fundamental avaliar a qualidade das estimativas de erro numérico, denotadas por  $U$ . Para isso, calibram-se os estimadores de erro nos casos que se conheça a solução analítica, ou seja, onde o erro é acessível. Uma métrica amplamente utilizada com essa finalidade é a efetividade da estimativa, representada por  $\theta$ , a qual é definida pela razão entre a

incerteza  $U$  e o erro real  $E$  (MARCHI, 2001; RODRIGUES *et al.*, 2022):

$$\theta = \frac{U}{E}. \quad (3.40)$$

O caso ideal ocorre quando  $\theta = 1$ , isto é, quando a incerteza estimada corresponde exatamente ao erro real cometido pela solução numérica. No entanto, esse cenário é raro em aplicações computacionais reais.

Quando a magnitude da incerteza  $U$  é superior à do erro  $E$ , a estimativa é classificada como confiável:

$$\theta > 1. \quad (3.41)$$

Por outro lado, quando  $\theta$  está suficientemente próximo de 1, a estimativa é considerada acurada, o que significa que o valor de  $U$  reproduz com boa fidelidade o valor de  $E$ :

$$\theta \approx 1. \quad (3.42)$$

Por isso, busca-se, de forma prática, que a estimativa seja acurada, indicando que a incerteza estimada representa, com boa aproximação, o erro numérico verdadeiro.

A definição quantitativa de “quão próximo”  $\theta$  deve estar da unidade para que se considere a estimativa precisa pode variar conforme o contexto do problema, os critérios de verificação/validação adotados e o nível de tolerância à incerteza exigido na análise.

A análise da eficácia da estimativa de erro, por meio da efetividade  $\theta$ , é portanto, uma ferramenta importante na verificação de códigos numéricos, especialmente em problemas em que não se dispõem de soluções analíticas de referência.

## 4 MODELO NUMÉRICO

A solução do modelo matemático de interesse, Eqs. (2.1) - (2.4), é obtida através da aproximação numérica em cada um dos seus termos, usando o MDF. O método numérico tem a finalidade de resolver as equações resultantes da discretização para estimar a solução numérica do problema original. Para isto, considera-se  $N$ ,  $F$ ,  $M$  e  $U$  como uma aproximação das soluções das equações do modelo de  $n$ ,  $f$ ,  $m$  e  $u$ , respectivamente. Os termos espaciais são discretizados utilizando uma aproximação de segunda ordem do tipo CDS, Eqs. (3.14)-(3.17). Para discretizar os termos temporais, utiliza-se o método de Crank-Nicolson (CN), que consiste em um método das diferenças finitas implícito no tempo e numericamente estável. Este método é obtido através da média aritmética entre os métodos explícito e implícito (CUMINATO; MENEGUETTE, 2013).

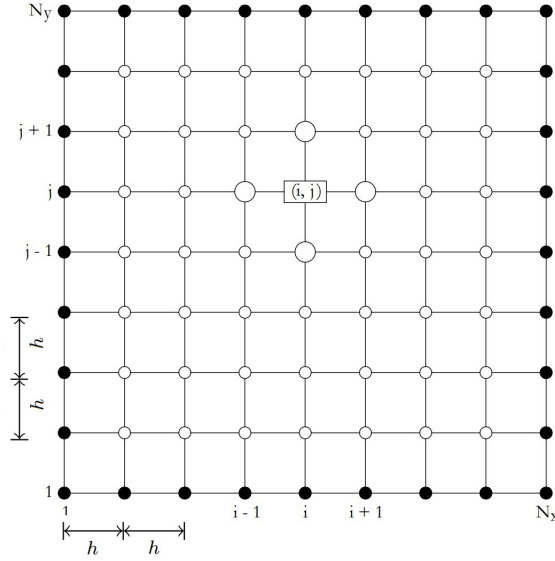
### 4.1 Malha utilizada

A primeira etapa da aplicação do MDF consiste em definir o domínio discreto onde a solução será aproximada. Para realizar a discretização, define-se uma malha, que é um conjunto finito de pontos pertencentes ao domínio, chamados nós da malha.

A malha geométrica no MDF é geralmente estruturada localmente, ou seja, cada nó pode ser considerado como a origem de um sistema de coordenadas local, cujos eixos coincidem com as linhas da malha. A FIGURA 8 mostra um exemplo de malha cartesiana bidimensional (2D) usada no MDF, em que o símbolo  $\bullet$  denota os nós sobre os contornos e o símbolo  $\circ$  denota os nós internos da malha. Considera-se  $N_x$  pontos na direção  $x$ ,  $N_y$  pontos na direção  $y$  e espaçamento igual para cada intervalo e em ambas as direções, ou seja,  $h = h_x = h_y$ . Neste caso, a malha é denominada uniforme e com espaçamento entre os nós dado por  $h$ .

Cada nó é unicamente definido pela interseção das linhas de malhas na posição  $(i, j)$ . Os nós vizinhos são definidos aumentando-se ou diminuindo-se uma unidade de cada índice  $i$  ou  $j$ . Assim o nó  $(i - 1, j)$  representa a posição oeste,  $(i + 1, j)$  representa o nó na posição leste,  $(i, j - 1)$  representa o nó na posição sul e  $(i, j + 1)$  representa o nó na posição norte.

Para resolver a equação diferencial numericamente, faz-se necessário encontrar, para os termos que aparecem no modelo, as respectivas expressões escritas em função dos pontos da malha. Essas expressões, neste caso, são denominadas de aproximações por diferenças finitas. O resultado final deste processo é uma equação algébrica, chamada equações de diferenças finitas, que é descrita para cada ponto da região discretizada, em que se deseja calcular a solução do problema. Resolvendo-se as equações de diferenças finitas, encontra-se a solução aproximada do problema (FORTUNA, 2000).

FIGURA 8 – Malha computacional bidimensional uniforme com tamanhos dos espaços de malha  $h$ .

FONTE: A autora (2025).

## 4.2 Linearização

Uma forma de resolver sistemas de equações não lineares é utilizar algumas técnicas de linearização, transformando-as em sequência de equações lineares e assim aplicar os métodos tradicionais de resolução de sistemas lineares.

Observa-se que as Eqs. (2.1) e (2.2) apresentam termos quadráticos nas variáveis  $n$  e  $f$ , assim, para a discretização destas variáveis, denotadas por  $N$  e  $F$ , respectivamente, tem-se que linearizar o termo  $(i, j)$  quadrático no nível de tempo  $k+1$ , resultando no cálculo de um sistema não linear implícito em cada passo de tempo. Para evitar a necessidade da resolução do sistema não linear, lineariza-se o termo  $(Q^2)_{i,j}^{k+1}$ , aplicando a expansão em série de Taylor, ou seja

$$\begin{aligned} (Q^2)_{i,j}^{k+1} &= (Q^2)_{i,j}^k + \tau \frac{\partial}{\partial t} (Q^2)_{i,j}^k + \dots \\ &= (Q^2)_{i,j}^k + 2Q_{i,j}^k \tau \frac{\partial}{\partial t} Q_{i,j}^k + \dots, \end{aligned} \quad (4.1)$$

em que  $\tau$  é o tamanho do passo temporal, dado por  $\tau = t_f / (N_t - 1)$ . Aqui,  $Q$  é uma representação genérica de  $N$  ou  $F$ ;  $i, j$  indicam a posição espacial e  $k+1$  o tempo atual.

Utilizando diferenças progressivas na derivada temporal da Eq. (4.1), ou seja,

$$\frac{\partial}{\partial t} Q_{i,j}^k \simeq \frac{Q_{i,j}^{k+1} - Q_{i,j}^k}{\tau}, \text{ tem-se}$$

$$\begin{aligned} (Q^2)_{i,j}^{k+1} &\simeq (Q^2)_{i,j}^k + 2Q_{i,j}^k \tau \left( \frac{Q_{i,j}^{k+1} - Q_{i,j}^k}{\tau} \right) \\ &\simeq (Q^2)_{i,j}^k + 2Q_{i,j}^k Q_{i,j}^{k+1} - 2(Q^2)_{i,j}^k, \end{aligned} \quad (4.2)$$

logo

$$(Q^2)_{i,j}^{k+1} \simeq -(Q^2)_{i,j}^k + 2Q_{i,j}^k Q_{i,j}^{k+1}. \quad (4.3)$$

Desta forma, trata-se o problema linearizado. Mais sobre essa técnica pode ser visto em Sheu e Lin (2004, 2005), MATSUBARA JR (2017).

### 4.3 Discretização da variável $N$

Por questões didáticas, repete-se a Eq. (2.1),

$$\frac{\partial n}{\partial t} = \underbrace{d_n \Delta n}_{\text{difusão}} - \underbrace{\gamma \nabla \cdot (n \nabla f)}_{\text{haptotaxia}} + \underbrace{\mu_1 n(1 - n - f)}_{\text{proliferação}}.$$

Aplicando os operadores de forma adequada, pode-se reescrever a Eq. (2.1), como

$$\frac{\partial n}{\partial t} = d_n \left( \frac{\partial^2 n}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 n}{\partial y^2} \right) - \gamma \left( \frac{\partial n}{\partial x} \frac{\partial f}{\partial x} + n \frac{\partial^2 f}{\partial x^2} + \frac{\partial n}{\partial y} \frac{\partial f}{\partial y} + n \frac{\partial^2 f}{\partial y^2} \right) + \mu_1 n(1 - n - f) + s_n, \quad (4.4)$$

onde  $s_n$  é um termo fonte que será agregado a esta equação a depender da solução do problema (mais detalhes no Capítulo 5) e  $S_n$  sua aproximação.

Discretizando a Eq. (4.4), utilizando diferenças centrais (CDS) no espaço, considerando o comprimento destas discretizações espaciais nas direções  $x$  e  $y$  iguais a  $h_x = h_y = h$ , e utilizando o método Crank-Nicolson (CN) no tempo, tem-se:

$$\begin{aligned} \frac{N_{i,j}^{k+1} - N_{i,j}^k}{\tau} = & \frac{1}{2} \left[ d_n \left( \frac{N_{i-1,j}^{k+1} - 2N_{i,j}^{k+1} + N_{i+1,j}^{k+1}}{h^2} + \frac{N_{i,j-1}^{k+1} - 2N_{i,j}^{k+1} + N_{i,j+1}^{k+1}}{h^2} \right) \right. \\ & - \gamma \left( \frac{N_{i+1,j}^{k+1} - N_{i-1,j}^{k+1}}{2h} \cdot \frac{F_{i+1,j}^{k+1} - F_{i-1,j}^{k+1}}{2h} + N_{i,j}^{k+1} \frac{F_{i-1,j}^{k+1} - 2F_{i,j}^{k+1} + F_{i+1,j}^{k+1}}{h^2} + \right. \\ & \left. \frac{N_{i,j+1}^{k+1} - N_{i,j-1}^{k+1}}{2h} \cdot \frac{F_{i,j+1}^{k+1} - F_{i,j-1}^{k+1}}{2h} + N_{i,j}^{k+1} \frac{F_{i,j-1}^{k+1} - 2F_{i,j}^{k+1} + F_{i,j+1}^{k+1}}{h^2} \right) \\ & + \mu_1 N_{i,j}^{k+1} - \mu_1 (N^2)_{i,j}^{k+1} - \mu_1 N_{i,j}^{k+1} F_{i,j}^{k+1} + S n_{i,j}^{k+1} + \\ & d_n \left( \frac{N_{i-1,j}^k - 2N_{i,j}^k + N_{i+1,j}^k}{h^2} + \frac{N_{i,j-1}^k - 2N_{i,j}^k + N_{i,j+1}^k}{h^2} \right) \\ & - \gamma \left( \frac{N_{i+1,j}^k - N_{i-1,j}^k}{2h} \cdot \frac{F_{i+1,j}^k - F_{i-1,j}^k}{2h} + N_{i,j}^k \frac{F_{i-1,j}^k - 2F_{i,j}^k + F_{i+1,j}^k}{h^2} + \right. \\ & \left. \frac{N_{i,j+1}^k - N_{i,j-1}^k}{2h} \cdot \frac{F_{i,j+1}^k - F_{i,j-1}^k}{2h} + N_{i,j}^k \frac{F_{i,j-1}^k - 2F_{i,j}^k + F_{i,j+1}^k}{h^2} \right) \\ & \left. + \mu_1 N_{i,j}^k - \mu_1 (N^2)_{i,j}^k - \mu_1 N_{i,j}^k F_{i,j}^k + S n_{i,j}^k \right]. \quad (4.5) \end{aligned}$$

Pode-se perceber que na Eq. (4.5) há o termo quadrático  $(N^2)_{i,j}^{k+1}$ , que pode ser linearizado usando a expansão em série de Taylor, como visto na Eq. (4.3). Assim,

$$(N^2)_{i,j}^{k+1} \simeq -(N^2)_{i,j}^k + 2N_{i,j}^k N_{i,j}^{k+1}. \quad (4.6)$$

Substituindo o termo quadrático linearizado pela Eq. (4.6), pode-se reescrever a Eq. (4.5) como

$$\begin{aligned} \frac{N_{i,j}^{k+1} - N_{i,j}^k}{\tau} = & \frac{1}{2} \left[ d_n \left( \frac{N_{i-1,j}^{k+1} - 2N_{i,j}^{k+1} + N_{i+1,j}^{k+1}}{h^2} + \frac{N_{i,j-1}^{k+1} - 2N_{i,j}^{k+1} + N_{i,j+1}^{k+1}}{h^2} \right) \right. \\ & - \gamma \left( \frac{N_{i+1,j}^{k+1} - N_{i-1,j}^{k+1}}{2h} \cdot \frac{F_{i+1,j}^{k+1} - F_{i-1,j}^{k+1}}{2h} + N_{i,j}^{k+1} \frac{F_{i-1,j}^{k+1} - 2F_{i,j}^{k+1} + F_{i+1,j}^{k+1}}{h^2} + \right. \\ & \left. \frac{N_{i,j+1}^{k+1} - N_{i,j-1}^{k+1}}{2h} \cdot \frac{F_{i,j+1}^{k+1} - F_{i,j-1}^{k+1}}{2h} + N_{i,j}^{k+1} \frac{F_{i,j-1}^{k+1} - 2F_{i,j}^{k+1} + F_{i,j+1}^{k+1}}{h^2} \right) \\ & + \mu_1 N_{i,j}^{k+1} - \mu_1 \left( -(N^2)_{i,j}^k + 2N_{i,j}^k N_{i,j}^{k+1} \right) - \mu_1 N_{i,j}^{k+1} F_{i,j}^{k+1} + S n_{i,j}^{k+1} + \\ & d_n \left( \frac{N_{i-1,j}^k - 2N_{i,j}^k + N_{i+1,j}^k}{h^2} + \frac{N_{i,j-1}^k - 2N_{i,j}^k + N_{i,j+1}^k}{h^2} \right) \\ & - \gamma \left( \frac{N_{i+1,j}^k - N_{i-1,j}^k}{2h} \cdot \frac{F_{i+1,j}^k - F_{i-1,j}^k}{2h} + N_{i,j}^k \frac{F_{i-1,j}^k - 2F_{i,j}^k + F_{i+1,j}^k}{h^2} + \right. \\ & \left. \frac{N_{i,j+1}^k - N_{i,j-1}^k}{2h} \cdot \frac{F_{i,j+1}^k - F_{i,j-1}^k}{2h} + N_{i,j}^k \frac{F_{i,j-1}^k - 2F_{i,j}^k + F_{i,j+1}^k}{h^2} \right) \\ & \left. + \mu_1 N_{i,j}^k - \mu_1 (N^2)_{i,j}^k - \mu_1 N_{i,j}^k F_{i,j}^k + S n_{i,j}^k \right]. \end{aligned} \quad (4.7)$$

Isolando  $N_{i,j}^{k+1}$ , tem-se

$$\begin{aligned} & \left[ \frac{1}{\tau} + \frac{2d_n}{h^2} + \frac{\gamma}{2h^2} \left( F_{i,j-1}^{k+1} + F_{i,j+1}^{k+1} + F_{i-1,j}^{k+1} + F_{i+1,j}^{k+1} - 4F_{i,j}^{k+1} \right) \right. \\ & \quad \left. + \frac{\mu_1}{2} \left( 2N_{i,j}^k + F_{i,j}^{k+1} - 1 \right) \right] \cdot N_{i,j}^{k+1} = \\ & \frac{d_n}{2} \left( \frac{N_{i-1,j}^{k+1} + N_{i+1,j}^{k+1}}{h^2} + \frac{N_{i,j-1}^{k+1} + N_{i,j+1}^{k+1}}{h^2} \right) - \frac{\gamma}{2} \left( \frac{N_{i+1,j}^{k+1} - N_{i-1,j}^{k+1}}{2h} \cdot \frac{F_{i+1,j}^{k+1} - F_{i-1,j}^{k+1}}{2h} + \right. \\ & \quad \left. \frac{N_{i,j+1}^{k+1} - N_{i,j-1}^{k+1}}{2h} \cdot \frac{F_{i,j+1}^{k+1} - F_{i,j-1}^{k+1}}{2h} \right) + \frac{\mu_1}{2} (N^2)_{i,j}^k + \frac{1}{\tau} N_{i,j}^k + \frac{1}{2} S n_{i,j}^{k+1} + \\ & \quad \frac{d_n}{2} \left( \frac{N_{i-1,j}^k - 2N_{i,j}^k + N_{i+1,j}^k}{h^2} + \frac{N_{i,j-1}^k - 2N_{i,j}^k + N_{i,j+1}^k}{h^2} \right) \\ & - \frac{\gamma}{2} \left( \frac{N_{i+1,j}^k - N_{i-1,j}^k}{2h} \cdot \frac{F_{i+1,j}^k - F_{i-1,j}^k}{2h} + N_{i,j}^k \frac{F_{i-1,j}^k - 2F_{i,j}^k + F_{i+1,j}^k}{h^2} + \right. \\ & \quad \left. \frac{N_{i,j+1}^k - N_{i,j-1}^k}{2h} \cdot \frac{F_{i,j+1}^k - F_{i,j-1}^k}{2h} + N_{i,j}^k \frac{F_{i,j-1}^k - 2F_{i,j}^k + F_{i,j+1}^k}{h^2} \right) \\ & \quad \left. + \frac{\mu_1}{2} \left( 1 - N_{i,j}^k - F_{i,j}^k \right) N_{i,j}^k + \frac{1}{2} S n_{i,j}^k. \end{aligned} \quad (4.8)$$

Considerando

$$\begin{aligned}
a_{pa} &= \frac{1}{\tau}, \\
a_{n1} &= \frac{d_n}{2h^2}, \\
a_{n2} &= \frac{\gamma}{2h^2}, \\
a_{n3} &= \frac{\mu_1}{2}, \\
a_{n4} &= \frac{1}{\tau} + \frac{2d_n}{h^2} - \frac{\mu_1}{2}, \\
a_{n5} &= a_{n4} + a_{n2} \left( F_{i,j-1}^{k+1} + F_{i,j+1}^{k+1} + F_{i-1,j}^{k+1} + F_{i+1,j}^{k+1} - 4F_{i,j}^{k+1} \right) + a_{n3} \left( 2N_{i,j}^k + F_{i,j}^{k+1} \right),
\end{aligned}$$

pode-se reescrever a Eq. (4.8) como

$$\begin{aligned}
a_{n5}N_{i,j}^{k+1} &= a_{n1} \left( N_{i-1,j}^{k+1} + N_{i+1,j}^{k+1} + N_{i,j-1}^{k+1} + N_{i,j+1}^{k+1} \right) \\
&\quad - \frac{a_{n2}}{4} \left[ \left( N_{i+1,j}^{k+1} - N_{i-1,j}^{k+1} \right) \left( F_{i+1,j}^{k+1} - F_{i-1,j}^{k+1} \right) + \left( N_{i,j+1}^{k+1} - N_{i,j-1}^{k+1} \right) \left( F_{i,j+1}^{k+1} - F_{i,j-1}^{k+1} \right) \right] \\
&\quad + N_{i,j}^k \left( a_{n3}N_{i,j}^k + a_{pa} \right) + \frac{1}{2}Sn_{i,j}^{k+1} + \frac{d_n}{2h^2} \left( N_{i-1,j}^k + N_{i+1,j}^k + N_{i,j-1}^k + N_{i,j+1}^k - 4N_{i,j}^k \right) \\
&\quad - \frac{\gamma}{8h^2} \left[ \left( N_{i+1,j}^k - N_{i-1,j}^k \right) \left( F_{i+1,j}^k - F_{i-1,j}^k \right) + \left( N_{i,j+1}^k - N_{i,j-1}^k \right) \right. \\
&\quad \left. \left( F_{i,j+1}^k - F_{i,j-1}^k \right) + 4N_{i,j}^k \left( F_{i-1,j}^k + F_{i+1,j}^k + F_{i,j-1}^k + F_{i,j+1}^k - 4F_{i,j}^k \right) \right] \\
&\quad + a_{n3} \left( 1 - N_{i,j}^k - F_{i,j}^k \right) N_{i,j}^k + \frac{1}{2}Sn_{i,j}^k,
\end{aligned} \tag{4.9}$$

ou ainda, fazendo

$$\begin{aligned}
Fn_{i,j}^{k+1} &= N_{i,j}^k \left( a_{n3}N_{i,j}^k + a_{pa} \right) + \frac{d_n}{2h^2} \left( N_{i-1,j}^k + N_{i+1,j}^k + N_{i,j-1}^k + N_{i,j+1}^k - 4N_{i,j}^k \right) \\
&\quad - \frac{\gamma}{8h^2} \left[ \left( N_{i+1,j}^k - N_{i-1,j}^k \right) \left( F_{i+1,j}^k - F_{i-1,j}^k \right) + \left( N_{i,j+1}^k - N_{i,j-1}^k \right) \right. \\
&\quad \left. \left( F_{i,j+1}^k - F_{i,j-1}^k \right) + 4N_{i,j}^k \left( F_{i-1,j}^k + F_{i+1,j}^k + F_{i,j-1}^k + F_{i,j+1}^k - 4F_{i,j}^k \right) \right] \\
&\quad + a_{n3} \left( 1 - N_{i,j}^k - F_{i,j}^k \right) N_{i,j}^k + \frac{1}{2} \left( Sn_{i,j}^k + Sn_{i,j}^{k+1} \right),
\end{aligned} \tag{4.10}$$

tem-se:

$$\begin{aligned}
a_{n5}N_{i,j}^{k+1} &= a_{n1} \left( N_{i-1,j}^{k+1} + N_{i+1,j}^{k+1} + N_{i,j-1}^{k+1} + N_{i,j+1}^{k+1} \right) - 0,25 \cdot a_{n2} \left[ \left( N_{i+1,j}^{k+1} - N_{i-1,j}^{k+1} \right) \right. \\
&\quad \left. \left( F_{i+1,j}^{k+1} - F_{i-1,j}^{k+1} \right) + \left( N_{i,j+1}^{k+1} - N_{i,j-1}^{k+1} \right) \left( F_{i,j+1}^{k+1} - F_{i,j-1}^{k+1} \right) \right] + Fn_{i,j}^{k+1}.
\end{aligned} \tag{4.11}$$

#### 4.4 Discretização da variável $F$

Dada a Eq. (2.2), referente à variável  $f$ ,

$$\frac{\partial f}{\partial t} = - \underbrace{\eta m f}_{\text{degradação}} + \underbrace{\mu_2 f(1 - n - f)}_{\text{renovação}},$$

podemos reescrevê-la como,

$$\frac{\partial f}{\partial t} = -\eta m f + \mu_2 f(1 - n - f) + s_f, \quad (4.12)$$

onde  $s_f$  é um termo fonte agregado a esta equação e  $Sf$  sua aproximação.

Realizando as discretizações com os mesmos métodos da seção anterior, tem-se,

$$\begin{aligned} \frac{F_{i,j}^{k+1} - F_{i,j}^k}{\tau} = \frac{1}{2} \Big[ & -\eta M_{i,j}^{k+1} F_{i,j}^{k+1} + \mu_2 F_{i,j}^{k+1} (1 - N_{i,j}^{k+1} - F_{i,j}^{k+1}) + Sf_{i,j}^{k+1} \\ & -\eta M_{i,j}^k F_{i,j}^k + \mu_2 F_{i,j}^k (1 - N_{i,j}^k - F_{i,j}^k) + Sf_{i,j}^k \Big]. \end{aligned} \quad (4.13)$$

Linearizando  $(F^2)_{i,j}^{k+1}$  da Eq. (4.13) com

$$(F^2)_{i,j}^{k+1} \simeq -(F^2)_{i,j}^k + 2F_{i,j}^k F_{i,j}^{k+1}, \quad (4.14)$$

tem-se:

$$\begin{aligned} \frac{F_{i,j}^{k+1} - F_{i,j}^k}{\tau} = \frac{1}{2} \Big[ & -\eta M_{i,j}^{k+1} F_{i,j}^{k+1} + \mu_2 F_{i,j}^{k+1} - \mu_2 F_{i,j}^{k+1} N_{i,j}^{k+1} + \mu_2 (F^2)_{i,j}^k - \\ & 2\mu_2 F_{i,j}^k F_{i,j}^{k+1} + Sf_{i,j}^{k+1} - \eta M_{i,j}^k F_{i,j}^k + \mu_2 F_{i,j}^k (1 - N_{i,j}^k - F_{i,j}^k) + Sf_{i,j}^k \Big]. \end{aligned} \quad (4.15)$$

Isolando  $F_{i,j}^{k+1}$ ,

$$\begin{aligned} \left[ \frac{1}{\tau} + \frac{\eta}{2} M_{i,j}^{k+1} + \frac{\mu_2}{2} (N_{i,j}^{k+1} + 2F_{i,j}^k - 1) \right] F_{i,j}^{k+1} = \frac{1}{\tau} F_{i,j}^k + \frac{1}{2} \Big[ & \mu_2 (F^2)_{i,j}^k + Sf_{i,j}^{k+1} \\ & -\eta M_{i,j}^k F_{i,j}^k + \mu_2 F_{i,j}^k (1 - N_{i,j}^k - F_{i,j}^k) + Sf_{i,j}^k \Big]. \end{aligned} \quad (4.16)$$

Definindo

$$\begin{aligned} a_{pa} &= \frac{1}{\tau}, \\ a_{f1} &= \frac{\eta}{2}, \\ a_{f2} &= \frac{\mu_2}{2}, \\ a_{f3} &= a_{pa} + a_{f1} M_{i,j}^{k+1} + a_{f2} (N_{i,j}^{k+1} + 2F_{i,j}^k - 1), \end{aligned}$$

fazendo

$$Ff_{i,j}^{k+1} = a_{pa}F_{i,j}^k + a_{f2}(F^2)_{i,j}^k - a_{f1}M_{i,j}^kF_{i,j}^k + a_{f2}F_{i,j}^k(1 - N_{i,j}^k - F_{i,j}^k) + \frac{1}{2}(Sf_{i,j}^{k+1} + Sf_{i,j}^k), \quad (4.17)$$

pode-se reescrever a Eq. (4.16) como

$$a_{f3}F_{i,j}^{k+1} = Ff_{i,j}^{k+1}. \quad (4.18)$$

#### 4.5 Discretização da variável $M$

Dada a Eq. (2.3),

$$\frac{\partial m}{\partial t} = \underbrace{d_m \Delta m}_{\text{difusão}} + \underbrace{\alpha n}_{\text{produção}} - \underbrace{\theta um}_{\text{neutralização}} - \underbrace{\beta m}_{\text{decaimento}},$$

que, aplicando os operadores de forma adequada, pode-se reescrever como

$$\frac{\partial m}{\partial t} = d_m \left( \frac{\partial^2 m}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 m}{\partial y^2} \right) + \alpha n - \theta um - \beta m + s_m, \quad (4.19)$$

onde  $s_m$  é um termo fonte agregado a esta equação e  $Sm$  sua discretização.

Realizando as discretizações da Eq. (4.19), equação referente à variável  $m$ , tem-se

$$\begin{aligned} \frac{M_{i,j}^{k+1} - M_{i,j}^k}{\tau} = \frac{1}{2} \left[ d_m \left( \frac{M_{i-1,j}^{k+1} - 2M_{i,j}^{k+1} + M_{i+1,j}^{k+1}}{h^2} + \frac{M_{i,j-1}^{k+1} - 2M_{i,j}^{k+1} + M_{i,j+1}^{k+1}}{h^2} \right) \right. \\ \left. + \alpha N_{i,j}^{k+1} - \theta U_{i,j}^{k+1} M_{i,j}^{k+1} - \beta M_{i,j}^{k+1} + Sm_{i,j}^{k+1} \right. \\ \left. + d_m \left( \frac{M_{i-1,j}^k - 2M_{i,j}^k + M_{i+1,j}^k}{h^2} + \frac{M_{i,j-1}^k - 2M_{i,j}^k + M_{i,j+1}^k}{h^2} \right) \right. \\ \left. + \alpha N_{i,j}^k - \theta U_{i,j}^k M_{i,j}^k - \beta M_{i,j}^k + Sm_{i,j}^k \right]. \end{aligned} \quad (4.20)$$

Isolando  $M_{i,j}^{k+1}$ ,

$$\begin{aligned} \left( \frac{1}{\tau} + \frac{2d_m}{h^2} + \frac{\beta}{2} + \frac{\theta}{2} U_{i,j}^{k+1} \right) M_{i,j}^{k+1} = \frac{d_m}{2h^2} \left( M_{i-1,j}^{k+1} + M_{i+1,j}^{k+1} + M_{i,j-1}^{k+1} + M_{i,j+1}^{k+1} \right) \\ + \frac{\alpha}{2} N_{i,j}^{k+1} + \frac{1}{\tau} M_{i,j}^k + \frac{1}{2} Sm_{i,j}^{k+1} \\ + \frac{d_m}{2h^2} \left( M_{i-1,j}^k + M_{i+1,j}^k + M_{i,j-1}^k + M_{i,j+1}^k - 4M_{i,j}^k \right) \\ + \frac{\alpha}{2} N_{i,j}^k - \frac{\theta}{2} U_{i,j}^k M_{i,j}^k - \frac{\beta}{2} M_{i,j}^k + \frac{1}{2} Sm_{i,j}^k. \end{aligned} \quad (4.21)$$

Considerando,

$$\begin{aligned} a_{pa} &= \frac{1}{\tau}, \\ a_{m1} &= \frac{d_m}{2h^2}, \\ a_{m2} &= \frac{\beta}{2}, \\ a_{m3} &= \frac{\theta}{2}, \\ a_{m4} &= \frac{\alpha}{2}, \\ a_{m5} &= \frac{1}{\tau} + \frac{2d_m}{h^2} + \frac{\beta}{2}, \end{aligned}$$

tem-se,

$$\begin{aligned} (a_{m5} + a_{m3}U_{i,j}^{k+1}) M_{i,j}^{k+1} &= a_{m1}(M_{i-1,j}^{k+1} + M_{i+1,j}^{k+1} + M_{i,j-1}^{k+1} + M_{i,j+1}^{k+1}) + a_{m4}N_{i,j}^{k+1} \\ &+ a_{pa}M_{i,j}^k + \frac{1}{2}Sm_{i,j}^{k+1} + a_{m1}(M_{i-1,j}^k + M_{i+1,j}^k + M_{i,j-1}^k + M_{i,j+1}^k - 4M_{i,j}^k) \\ &+ a_{m4}N_{i,j}^k - a_{m3}U_{i,j}^k M_{i,j}^k - a_{m2}M_{i,j}^k + \frac{1}{2}Sm_{i,j}^k, \end{aligned} \quad (4.22)$$

fazendo,

$$a_{m6} = a_{m5} + a_{m3}U_{i,j}^{k+1}, \quad (4.23)$$

e

$$\begin{aligned} Fm_{i,j}^{k+1} &= a_{pa}M_{i,j}^k + a_{m1}(M_{i-1,j}^k + M_{i+1,j}^k + M_{i,j-1}^k + M_{i,j+1}^k - 4M_{i,j}^k) + \\ &a_{m4}N_{i,j}^k - a_{m3}U_{i,j}^k M_{i,j}^k - a_{m2}M_{i,j}^k + \frac{1}{2}(Sm_{i,j}^{k+1} + Sm_{i,j}^k), \end{aligned} \quad (4.24)$$

pode-se reescrever a Eq. (4.22) como

$$a_{m6}M_{i,j}^{k+1} = a_{m1}(M_{i-1,j}^{k+1} + M_{i+1,j}^{k+1} + M_{i,j-1}^{k+1} + M_{i,j+1}^{k+1}) + a_{m4}N_{i,j}^{k+1} + Fm_{i,j}^{k+1}. \quad (4.25)$$

#### 4.6 Discretização da variável $U$

Dada a Eq. (2.4),

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \underbrace{d_u \Delta u}_{\text{difusão}} + \underbrace{\xi f}_{\text{produção de inibidor}} - \underbrace{\theta um}_{\text{neutralização}} - \underbrace{\rho u}_{\text{decaimento}},$$

que pode ser escrita como,

$$\frac{\partial u}{\partial t} = d_u \left( \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 u}{\partial y^2} \right) + \xi f - \theta um - \rho u + s_u, \quad (4.26)$$

onde  $s_u$  é um termo fonte agregado a esta equação e  $Su$  sua discretização.

Realizando as discretizações da Eq. (4.26), equação referente à variável  $u$ , tem-se

$$\begin{aligned} \frac{U_{i,j}^{k+1} - U_{i,j}^k}{\tau} = & \frac{1}{2} \left[ d_u \left( \frac{U_{i-1,j}^{k+1} - 2U_{i,j}^{k+1} + U_{i+1,j}^{k+1}}{h^2} + \frac{U_{i,j-1}^{k+1} - 2U_{i,j}^{k+1} + U_{i,j+1}^{k+1}}{h^2} \right) + \right. \\ & \xi F_{i,j}^{k+1} - \theta U_{i,j}^{k+1} M_{i,j}^{k+1} - \rho U_{i,j}^{k+1} + S u_{i,j}^{k+1} + \\ & d_u \left( \frac{U_{i-1,j}^k - 2U_{i,j}^k + U_{i+1,j}^k}{h^2} + \frac{U_{i,j-1}^k - 2U_{i,j}^k + U_{i,j+1}^k}{h^2} \right) + \\ & \left. \xi F_{i,j}^k - \theta U_{i,j}^k M_{i,j}^k - \rho U_{i,j}^k + S u_{i,j}^k \right]. \end{aligned} \quad (4.27)$$

Isolando  $U_{i,j}^{k+1}$ ,

$$\begin{aligned} \left( \frac{1}{\tau} + \frac{2d_u}{h^2} + \frac{\rho}{2} + \frac{\theta}{2} M_{i,j}^{k+1} \right) U_{i,j}^{k+1} = & \frac{d_u}{2h^2} (U_{i-1,j}^{k+1} + U_{i+1,j}^{k+1} + U_{i,j-1}^{k+1} + U_{i,j+1}^{k+1}) + \\ & \frac{\xi}{2} F_{i,j}^{k+1} + \frac{1}{\tau} U_{i,j}^k + \frac{1}{2} S u_{i,j}^{k+1} + \frac{d_u}{2h^2} (U_{i-1,j}^k + U_{i+1,j}^k + U_{i,j-1}^k + U_{i,j+1}^k - 4U_{i,j}^k) + \\ & \frac{\xi}{2} F_{i,j}^k - \frac{\theta}{2} U_{i,j}^k M_{i,j}^k - \frac{\rho}{2} U_{i,j}^k + \frac{1}{2} S u_{i,j}^k. \end{aligned} \quad (4.28)$$

Considerando,

$$\begin{aligned} a_{pa} &= \frac{1}{\tau}, \\ a_{u1} &= \frac{d_u}{2h^2}, \\ a_{u2} &= \frac{\rho}{2}, \\ a_{m3} &= \frac{\theta}{2}, \\ a_{u3} &= \frac{\xi}{2}, \\ a_{u4} &= \frac{1}{\tau} + \frac{2d_u}{h^2} + \frac{\rho}{2}, \end{aligned}$$

tem-se,

$$\begin{aligned} (a_{u4} + a_{m3} M_{i,j}^{k+1}) U_{i,j}^{k+1} = & a_{u1} (U_{i-1,j}^{k+1} + U_{i+1,j}^{k+1} + U_{i,j-1}^{k+1} + U_{i,j+1}^{k+1}) + a_{u3} F_{i,j}^{k+1} + \\ & a_{pa} U_{i,j}^k + a_{u1} (U_{i-1,j}^k + U_{i+1,j}^k + U_{i,j-1}^k + U_{i,j+1}^k - 4U_{i,j}^k) + a_{u3} F_{i,j}^k - a_{m3} U_{i,j}^k M_{i,j}^k \\ & - a_{u2} U_{i,j}^k + \frac{1}{2} (S u_{i,j}^{k+1} + S u_{i,j}^k), \end{aligned} \quad (4.29)$$

fazendo

$$a_{u5} = a_{u4} + a_{m3} M_{i,j}^{k+1}, \quad (4.30)$$

$$Fu_{i,j}^{k+1} = a_{pa}U_{i,j}^k + a_{u1} \left( U_{i-1,j}^k + U_{i+1,j}^k + U_{i,j-1}^k + U_{i,j+1}^k - 4U_{i,j}^k \right) + a_{u3}F_{i,j}^k - a_{m3}U_{i,j}^kM_{i,j}^k - a_{u2}U_{i,j}^k + \frac{1}{2} \left( Su_{i,j}^{k+1} + Su_{i,j}^k \right), \quad (4.31)$$

pode-se reescrever a Eq. (4.29) como

$$a_{u5}U_{i,j}^{k+1} = a_{u1} \left( U_{i-1,j}^{k+1} + U_{i+1,j}^{k+1} + U_{i,j-1}^{k+1} + U_{i,j+1}^{k+1} \right) + a_{u3}F_{i,j}^{k+1} + Fu_{i,j}^{k+1}. \quad (4.32)$$

Portanto, no processo de discretização das equações do modelo (2.1)–(2.4), adotou-se o método das diferenças finitas, utilizando o esquema de diferenças centrais para as derivadas espaciais e o método de Crank-Nicolson para a discretização temporal. Essa combinação garante precisão de segunda ordem, tanto no espaço quanto no tempo.

A aplicação desses esquemas às equações do modelo resulta em um sistema acoplado de equações lineares que descreve a evolução temporal das variáveis  $N$ ,  $F$ ,  $M$  e  $U$  em cada ponto da malha espacial. O sistema discreto completo, expresso ponto a ponto, é representado pelas Eqs. (4.11), (4.18), (4.25) e (4.32), dadas por:

$$\begin{cases} a_{n5}N_{i,j}^{k+1} = a_{n1} \left( N_{i-1,j}^{k+1} + N_{i+1,j}^{k+1} + N_{i,j-1}^{k+1} + N_{i,j+1}^{k+1} \right) - 0,25 a_{n2} \left[ (N_{i+1,j}^{k+1} - N_{i-1,j}^{k+1}) (F_{i+1,j}^{k+1} - F_{i-1,j}^{k+1}) + (N_{i,j+1}^{k+1} - N_{i,j-1}^{k+1}) (F_{i,j+1}^{k+1} - F_{i,j-1}^{k+1}) \right] + Fn_{i,j}^{k+1}, \\ a_{f3}F_{i,j}^{k+1} = Ff_{i,j}^{k+1}, \\ a_{m6}M_{i,j}^{k+1} = a_{m1} \left( M_{i-1,j}^{k+1} + M_{i+1,j}^{k+1} + M_{i,j-1}^{k+1} + M_{i,j+1}^{k+1} \right) + a_{m4}N_{i,j}^{k+1} + Fm_{i,j}^{k+1}, \\ a_{u5}U_{i,j}^{k+1} = a_{u1} \left( U_{i-1,j}^{k+1} + U_{i+1,j}^{k+1} + U_{i,j-1}^{k+1} + U_{i,j+1}^{k+1} \right) + a_{u3}F_{i,j}^{k+1} + Fu_{i,j}^{k+1}. \end{cases}$$

A equação discreta da variável  $N$  envolve termos de difusão, advecção acoplada com  $F$  e fontes. Para auxiliar na visualização da estrutura local da equação em torno do ponto  $(i,j)$ , utiliza-se a notação estêncil (BRIGGS; HENSON; MCCORMICK, 2000), que representa os coeficientes associados a cada ponto da vizinhança imediata. Para isso, reorganiza-se os termos em função de  $N_{i,j}^{k+1}$ ,  $N_{i-1,j}^{k+1}$ ,  $N_{i+1,j}^{k+1}$ ,  $N_{i,j-1}^{k+1}$  e  $N_{i,j+1}^{k+1}$ , conforme abaixo

$$\begin{aligned} & a_{n5}N_{i,j}^{k+1} - [a_{n1} + 0,25 a_{n2}(F_{i+1,j}^{k+1} - F_{i-1,j}^{k+1})]N_{i-1,j}^{k+1} \\ & \quad - [a_{n1} - 0,25 a_{n2}(F_{i+1,j}^{k+1} - F_{i-1,j}^{k+1})]N_{i+1,j}^{k+1} \\ & \quad - [a_{n1} + 0,25 a_{n2}(F_{i,j+1}^{k+1} - F_{i,j-1}^{k+1})]N_{i,j-1}^{k+1} \\ & \quad - [a_{n1} - 0,25 a_{n2}(F_{i,j+1}^{k+1} - F_{i,j-1}^{k+1})]N_{i,j+1}^{k+1} = -Fn_{i,j}^{k+1}, \end{aligned}$$

Denomina-se por  $A_N$  a matriz local dos coeficientes do sistema linear associado à equação de  $N$ , cuja estrutura estêncil correspondente à Eq. (4.11) é dada por:

$$A_N = \begin{pmatrix} & a_{N,i,j+1}^{k+1} & \\ a_{N,i-1,j}^{k+1} & a_{N,i,j}^{k+1} & a_{N,i+1,j}^{k+1} \\ & a_{N,i,j-1}^{k+1} & \end{pmatrix}$$

Substituindo os coeficientes conforme os parâmetros do modelo, obtém-se a expressão explícita do estêncil:

$$A_N = \begin{pmatrix} & -a_{n1} + \frac{a_{n2}}{4}(F_{i,j+1}^{k+1} - F_{i,j-1}^{k+1}) & \\ -a_{n1} - \frac{a_{n2}}{4}(F_{i+1,j}^{k+1} - F_{i-1,j}^{k+1}) & a_{n5} & -a_{n1} + \frac{a_{n2}}{4}(F_{i+1,j}^{k+1} - F_{i-1,j}^{k+1}) \\ & -a_{n1} - \frac{a_{n2}}{4}(F_{i,j+1}^{k+1} - F_{i,j-1}^{k+1}) & \end{pmatrix}$$

De modo análogo, é possível construir as estruturas estêncil para as variáveis  $F$ ,  $M$  e  $U$ , considerando as respectivas equações discretas. Embora algumas dessas equações apresentem menor complexidade estrutural, todas seguem o mesmo princípio de representação local dos coeficientes, o que facilita tanto a implementação computacional quanto a análise das propriedades numéricas do sistema.

Tendo descrita a estrutura espacial do sistema discreto, é fundamental agora considerar os aspectos relacionados à discretização temporal e à estratégia de solução numérica ao longo do tempo. O método de Crank-Nicolson apresenta ordem de precisão temporal igual a dois ( $p_A = 2$ ) e é incondicionalmente estável no tempo (THOMAS, 1995). No entanto, o sistema de equações oriundo da discretização deve ser resolvido por meio de um método iterativo adequado, como será descrito no Algoritmo 2. Ressalta-se ainda que o *solver* precisa ser aplicado a cada passo de tempo.

Para as simulações numéricas envolvendo a variável temporal, é necessário utilizar um método de varredura no tempo. Dentre diversos métodos de varredura no tempo para resolução de equações diferenciais, será utilizado o método *Time-Stepping* (STRIKWERDA, 2004). Este método consiste em resolver espacialmente o sistema de equações discretizado em cada passo de tempo. Para isso, é usada a solução convergida do passo de tempo anterior  $k$  como estimativa inicial para resolver o sistema de equações correspondente no passo de tempo atual  $k + 1$ , e esse processo se repete até que se atinja o tempo final (VANDEWALLE; HORTON, 1993).

**Algoritmo 2: Solução numérica com Crank-Nicolson e Gauss-Seidel*****red-black*****Input:**  $N_x, N_y, N_t, iter$ **Output:** Soluções numéricas para  $n, f, m$  e  $u$  via Crank-Nicolson e Gauss-Seidel*red-black*

```

1 Defina as constantes e parâmetros do modelo;
2 Etapla 1: Aplicação das condições iniciais e de contorno;
3 for  $k = 1$  do
4   for  $i = 1$  to  $N_x$  do
5     for  $j = 1$  to  $N_y$  do
6       Atribua as condições iniciais:  $N_0(x,y), F_0(x,y), M_0(x,y), U_0(x,y)$ ;
7     end
8   end
9 end
10 for  $k = 2$  to  $N_t$  do
11   Atualize as condições de contorno para  $t = t_k$ ;
12   Etapla 2: Iterações de Gauss-Seidel red-black;
13   for  $itr = 1$  to  $iter$  do
14     (a) Atualização dos pontos vermelhos (red);
15     for  $i = 2$  to  $N_x - 1$  do
16       for  $j = 2$  to  $N_y - 1$  do
17         Atualize  $N_{i,j}^{k+1}, F_{i,j}^{k+1}, M_{i,j}^{k+1}$  e  $U_{i,j}^{k+1}$  usando Eqs. (4.11), (4.18), (4.25)
           e (4.32);
18       end
19     end
20     (b) Atualização dos pontos pretos (black);
21     for  $i = 2$  to  $N_x - 1$  do
22       for  $j = 2$  to  $N_y - 1$  do
23         Atualize  $N_{i,j}^{k+1}, F_{i,j}^{k+1}, M_{i,j}^{k+1}$  e  $U_{i,j}^{k+1}$  usando Eqs. (4.11), (4.18), (4.25)
           e (4.32);
24       end
25     end
26   end
27 end
28 Imprima  $N, F, M, U$ 

```

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÕES: PROBLEMA COM SOLUÇÃO ANALÍTICA

Neste capítulo, realiza-se a verificação do modelo numérico implementado por meio de um problema com solução analítica conhecida. São analisados o erro de discretização, a ordem de convergência e a eficácia dos estimadores aplicados. Também se comparam o desempenho e a eficiência dos métodos *singlegrid* e *multigrid*.

### 5.1 Verificação numérica

Esta seção é dedicada ao processo de verificação do código computacional. O objetivo da verificação é determinar em que medida um modelo matemático é resolvido adequadamente através de um método numérico, dado que um dos desafios na simulação numérica é o nível de acurácia das soluções.

A fim de se encontrar uma solução analítica com o intuito de verificar o código e realizar a análise dos erros, aplica-se o método das soluções fabricadas (em inglês, *Method of Manufactured Solutions*) (OBERKAMPF; BLOTTNER, 1998; SANTIAGO, 2010; AYCOCK; REBELO; CRAVEN, 2020). Tal método tem como objetivo gerar uma solução analítica exata, sem levar em consideração a realidade física do problema. Para isso, uma função analítica é definida e utilizada como a variável dependente na equação diferencial, sendo suas derivadas calculadas de forma analítica. A equação é construída de tal maneira que todos os termos adicionais que não satisfazem a EDP original são agrupados em um termo fonte. O termo fonte é posteriormente incorporado à EDP original para satisfazer a nova equação (ROY, 2005; RIGONI; PINTO; KWIATKOWSKI JR., 2022).

Para o caso considerado neste trabalho, com  $\Omega \subseteq \mathbb{R}^2$ , assume-se que a condição inicial da variável  $\mathbf{u}(\mathbf{x}, t)$  é dada por

$$\mathbf{u}(\mathbf{x}, 0) = \sin(2\pi x) \sin(2\pi y), \quad (5.1)$$

no qual  $\mathbf{u} = [n, f, m, u]$ ,  $\mathbf{x} \in \Omega$ ,  $\Omega = [0; 0,5] \times [0; 0,5]$ , com  $\mathbf{x} = (x, y)$ . As condições de contorno são do tipo Dirichlet, ou seja,

$$\mathbf{u}(\mathbf{x}_b, t) = 0, \quad (5.2)$$

com  $\mathbf{x}_b \in \partial\Omega$ , sendo  $\partial\Omega$  o contorno do domínio assumido e  $0 < t \leq t_f$ .

Os termos fonte  $s_n$ ,  $s_f$ ,  $s_m$  e  $s_u$ , respectivamente dados nas Eqs. (4.4), (4.12), (4.19) e (4.26), são obtidos de forma que as Eqs. (2.1)-(2.4) satisfaçam as soluções analíticas

$$\bar{\mathbf{u}}(\mathbf{x}, t) = e^t \sin(2\pi x) \sin(2\pi y), \quad (5.3)$$

$$f(\mathbf{x}, t) = e^{-t} \sin(2\pi x) \sin(2\pi y), \quad (5.4)$$

com  $\bar{\mathbf{u}} = [n, m, u]$ ,  $\mathbf{x} \in \Omega$ ,  $0 \leq t \leq t_f$ .

Logo, os termos fonte são dados por

$$s_n(\mathbf{x}, t) = [((-8\gamma\pi^2 + \mu_1) \sin(2\pi y)^2 + 4\gamma \cos(2\pi y)^2 \pi^2) \sin(2\pi x)^2 + 4\gamma \cos(2\pi x)^2 \pi^2 \sin(2\pi y)^2] e^{-t} + (1 + 8d_n\pi^2 - \mu_1 + \mu_1 e^t A) A e^t, \quad (5.5)$$

$$s_f(\mathbf{x}, t) = (\eta + \mu_2) A^2 + (-1 - \mu_2 + \mu_2 A e^{-t}) A e^{-t}, \quad (5.6)$$

$$s_m(\mathbf{x}, t) = (1 + 8d_m\pi^2 - \alpha + \beta + \theta A e^t) A e^t, \quad (5.7)$$

$$s_u(\mathbf{x}, t) = (1 + 8d_u\pi^2 + \rho + \theta A e^t - \xi e^{-2t}) A e^t, \quad (5.8)$$

$\mathbf{x} \in \Omega$ ,  $0 < t \leq t_f$ , com  $A = \sin(2\pi x) \sin(2\pi y)$ .

Para a verificação do código com a solução analítica, consideramos  $t_f = 0,25$  e os parâmetros físicos apresentados na TABELA 1, conforme Kolev e Zubik-Kowal (2011a), López, Ruiz e Castaño (2018) e Maganin *et al.* (2020).

TABELA 1 – Valores dos parâmetros físicos.

Parâmetros	$\gamma$	$d_n, d_m, d_u$	$\mu_1$	$\mu_2, \alpha$	$\eta$	$\theta$	$\beta, \rho$	$\xi$
Valores	0,01	0,001	0,2	0,1	10	0,05	0,07	0,03

A verificação de soluções numéricas para o modelo bidimensional de crescimento tumoral (Capítulo 2) é um dos objetivos deste trabalho. Para isso, serão abordadas as técnicas de verificação de código, a partir de simulações numéricas e análises *a posteriori* dos resultados encontrados com os métodos *multigrid* (MG) e *singlegrid* (SG), utilizando o suavizador Gauss-Seidel *red-black*.

Portanto, neste capítulo será verificado o comportamento do erro de discretização mediante o refino de malha computacional e o comportamento do erro numérico (diferença entre a solução analítica e a solução aproximada) para os métodos SG e MG. Será verificado também se as ordens aparente  $p_U$  e efetiva  $p_E$  dos erros de discretização, associadas às variáveis físicas de interesse, convergem para as suas ordens assintóticas  $p_A$  quando  $h$  tende a 0.

As simulações foram realizadas em um computador com processador Intel(R) Core(TM) i7-7700 3.60 GHz, 32 GB de memória RAM e sistema operacional Windows 10, com 64 bits. Os algoritmos foram implementados na linguagem Microsoft Visual Studio 2022 - Versão 17.6.0, Fortran Compiler 2023.1, com precisão dupla.

No intuito de se isolar o efeito do erro de truncamento, procura-se minimizar o efeito das demais fontes de erro. Para isso, o processo iterativo das simulações é interrompido quando se obtém o erro de máquina, ou seja, quando os erros de iteração forem minimizados e levados ao nível dos erros de arredondamento, obtendo-se assim o erro de discretização.

## 5.1.1 Erro de discretização

Inicialmente, realiza-se a verificação do código computacional por meio da norma do máximo  $\|E_h\|_\infty$ , conforme apresentado na TABELA 2, considerando os métodos *singlegrid* (SG) e *multigrid* (MG), utilizando o esquema de Crank–Nicolson para a discretização temporal e diferenças finitas centradas para o espaço. A norma do máximo é definida como:

$$\|E_h\|_\infty = \max_{\mathbf{x} \in \Omega} |u(\mathbf{x}, T) - u_h(\mathbf{x}, T)|, \quad (5.9)$$

em que  $u(\mathbf{x}, T)$  representa a solução analítica e  $u_h(\mathbf{x}, T)$  a solução numérica no tempo final  $T$ , avaliadas nos pontos da malha espacial.

Em relação ao número de pontos nas discretizações espacial e temporal, considera-se  $N = N_x = N_y = N_t = 2^{nm} + 1$ , conforme Tabela 3, em que  $nm$ , no caso do MG, representa o número de níveis de malhas nas direções  $x$  e  $y$ , sendo a malha mais fina associada ao maior nível.

TABELA 2 – Valor de  $\|Eh\|_\infty$  das quatro variáveis  $N$ ,  $F$ ,  $M$  e  $U$ , para os casos *singlegrid* (SG) e *multigrid* (MG).

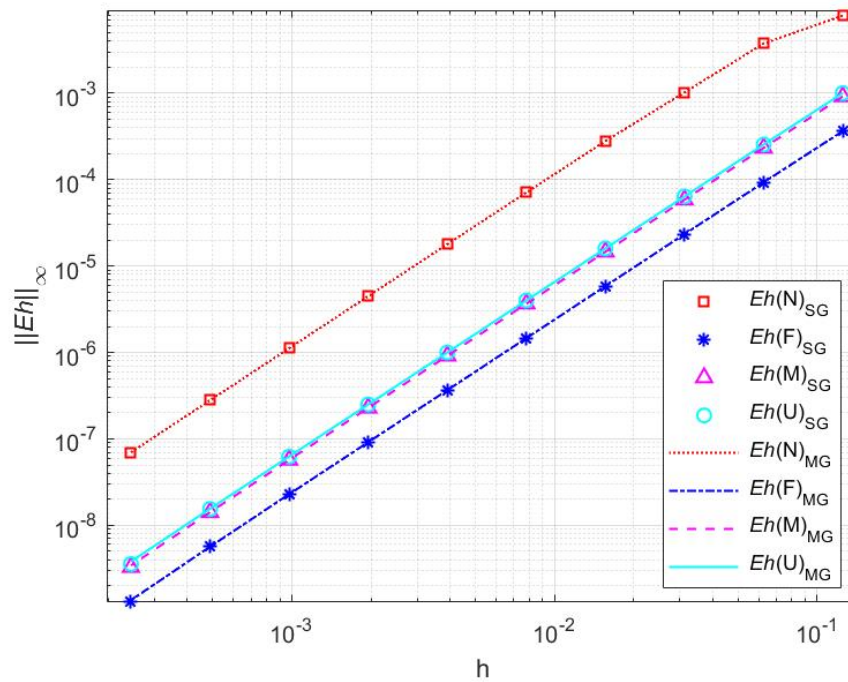
$nm$	$\ Eh\_N\ _\infty$	$\ Eh\_F\ _\infty$	$\ Eh\_M\ _\infty$	$\ Eh\_U\ _\infty$
SG				
2	7,902279E-03	3,633945E-04	9,143686E-04	1,001792E-03
3	3,755129E-03	9,302706E-05	2,326785E-04	2,545726E-04
4	1,021323E-03	2,339453E-05	5,842830E-05	6,390354E-05
5	2,795458E-04	5,857294E-06	1,462334E-05	1,599220E-05
6	7,091295E-05	1,464867E-06	3,656855E-06	3,999069E-06
7	1,787442E-05	3,662601E-07	9,142863E-07	9,998186E-07
8	4,473987E-06	9,156143E-08	2,285566E-07	2,499295E-07
9	1,118960E-06	2,284805E-08	5,702435E-08	6,233529E-08
10	2,798253E-07	5,666782E-09	1,414388E-08	1,545448E-08
11	7,008128E-08	1,315573E-09	3,272801E-09	3,569934E-09
MG				
2	7,902280E-03	3,633945E-04	9,143686E-04	1,001792E-03
3	3,755129E-03	9,302707E-05	2,326785E-04	2,545726E-04
4	1,021323E-03	2,339455E-05	5,842832E-05	6,390354E-05
5	2,795458E-04	5,857294E-06	1,462334E-05	1,599220E-05
6	7,091295E-05	1,464865E-06	3,656851E-06	3,999067E-06
7	1,787443E-05	3,662432E-07	9,142557E-07	9,997995E-07
8	4,473924E-06	9,156519E-08	2,285752E-07	2,499653E-07
9	1,118741E-06	2,288140E-08	5,712724E-08	6,248654E-08
10	2,795454E-07	5,656381E-09	1,415277E-08	1,552303E-08
11	6,980147E-08	1,359111E-09	3,429498E-09	3,799326E-09

FONTE: A autora (2025).

TABELA 3 – Número de pontos nas discretizações espacial e temporal.

$nm$	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
$N_x = N_y = N_t$	5	9	17	33	65	129	257	513	1025	2049

Pode-se observar que os resultados mostrados na TABELA 2, referentes aos erros de discretização relacionados aos métodos SG e MG, são praticamente iguais, exceto por erros de arredondamento. Para uma melhor compreensão, pode-se observar na FIGURA 9 a variação dos erros, onde os erros diminuem consideravelmente com o refinamento da malha. Os símbolos no gráfico representam os resultados obtidos com o método SG para as quatro variáveis do modelo, enquanto as linhas pontilhadas correspondem às soluções obtidas com o método MG.

FIGURA 9 – Erro numérico  $\|E_h\|_\infty$  de SG e MG *versus*  $h$ .

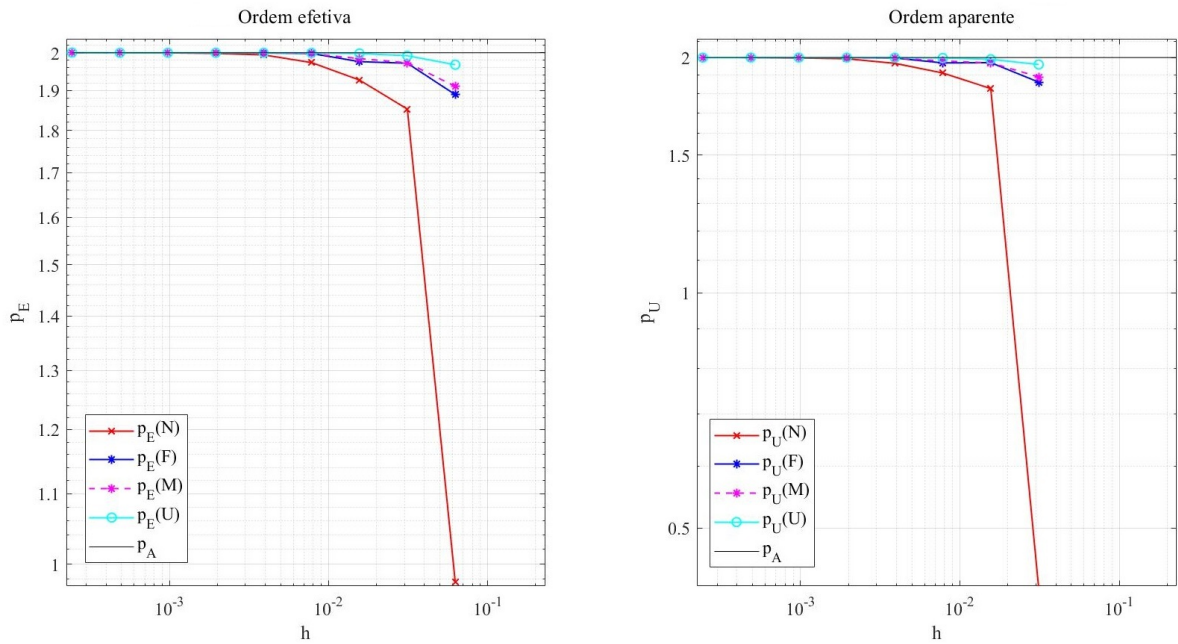
FONTE: A autora (2025).

### 5.1.2 Ordens efetiva e aparente

Com base nos resultados apresentados na Seção 5.1.1, em particular na TABELA 2 e na FIGURA 9, verifica-se que os métodos SG e MG produziram erros de discretização similares para todas as variáveis analisadas. Dado esse comportamento equivalente em termos de acurácia, opta-se por utilizar exclusivamente o método MG nesta Seção 5.1.2 para o estudo das ordens efetiva e aparente.

Para essa investigação, consideraram-se três métricas distintas na estimativa das ordens efetiva ( $p_E$ , Eq. (3.26)) e aparente ( $p_U$ , Eq. (3.27)): o erro de discretização na norma do máximo ( $\|Eh\|_\infty$ , Eq. (5.9)), o valor da variável de interesse no ponto central do domínio ao final da simulação ( $P_C$ ) e o valor médio da variável no tempo final ( $V_M$ ). As análises foram aplicadas às quatro variáveis do modelo,  $N$ ,  $F$ ,  $M$  e  $U$ , e os resultados obtidos estão reunidos nas FIGURAS 10 a 12, que ilustram, respectivamente, o comportamento das ordens para as métricas  $\|Eh\|_\infty$ ,  $P_C$  e  $V_M$ .

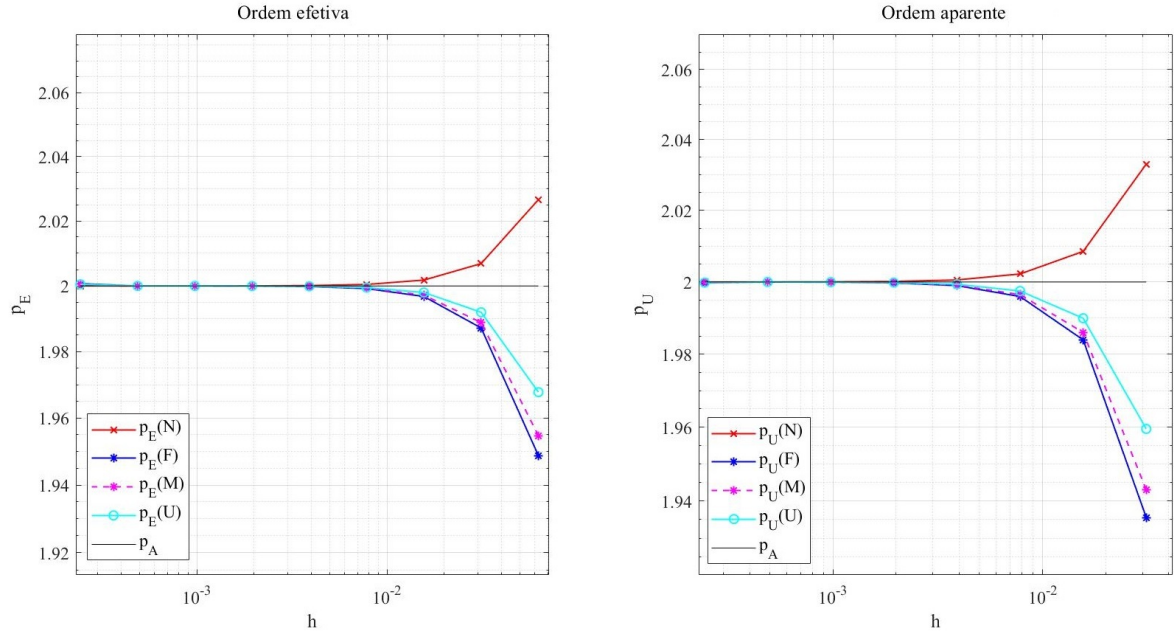
FIGURA 10 –  $p_E$ ,  $p_U$  e  $p_A$  considerando  $\|Eh\|_\infty$  para as diversas variáveis  $N, F, M$  e  $U$ .



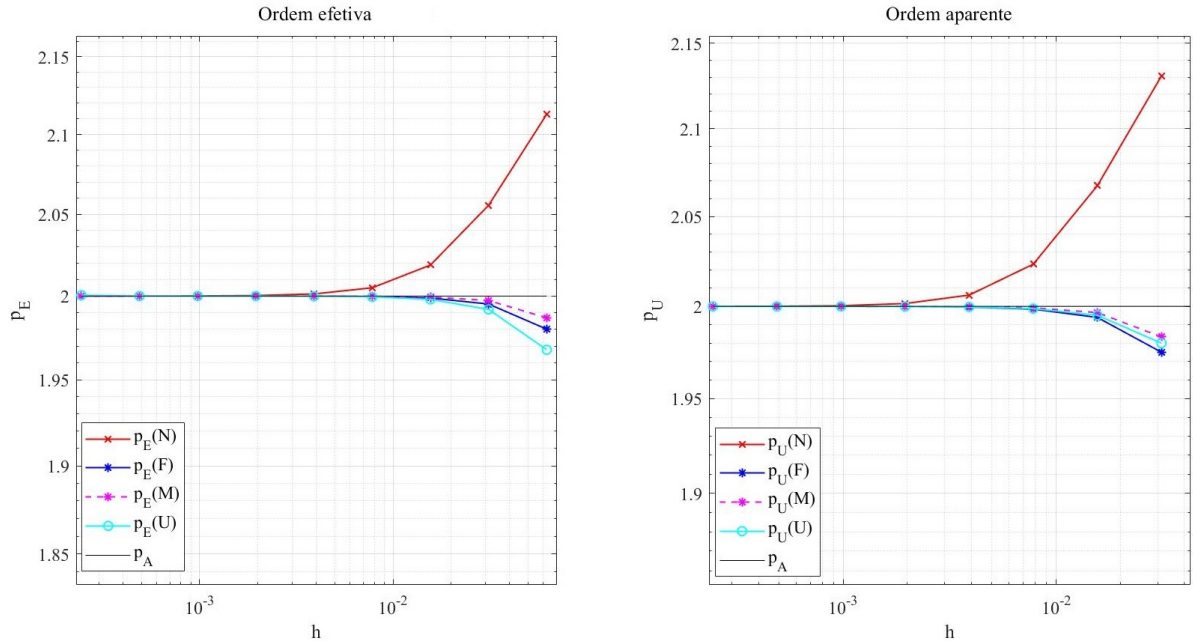
FONTE: A autora (2025).

Como ilustrado nas FIGURAS 10 a 12, observa-se que as ordens  $p_E$  e  $p_U$ , associadas às variáveis  $N$ ,  $F$ ,  $M$  e  $U$ , tendem monotonicamente à ordem assintótica  $p_A = 2$  à medida que o espaçamento  $h$  da malha é reduzido. Tal comportamento confirma que as discretizações adotadas nas Eqs. (4.11), (4.18), (4.25) e (4.32), produzem métodos de segunda ordem, característica almejada nos métodos aproximados, conforme descrito na literatura.

Com o refinamento das malhas e a aplicação da técnica MER, espera-se que os valores de  $p_U$  converjam para as ordens verdadeiras  $p_V$  correspondentes a cada nível de extrapolação. No caso de CDS para as variáveis espaciais e Crank-Nicolson para a variável temporal, tem-se  $p_0 = 2$ ,  $p_1 = 4$ ,  $p_2 = 6$ ,  $\dots$  na Eq. (3.25). Este resultado corrobora a consistência do método na estimativa do erro de discretização em diferentes níveis de malha, fortalecendo a confiabilidade das soluções numéricas.

FIGURA 11 –  $p_E$ ,  $p_U$  e  $p_A$  considerando  $P_C$  para as diversas variáveis  $N, F, M$  e  $U$ .

FONTE: A autora (2025).

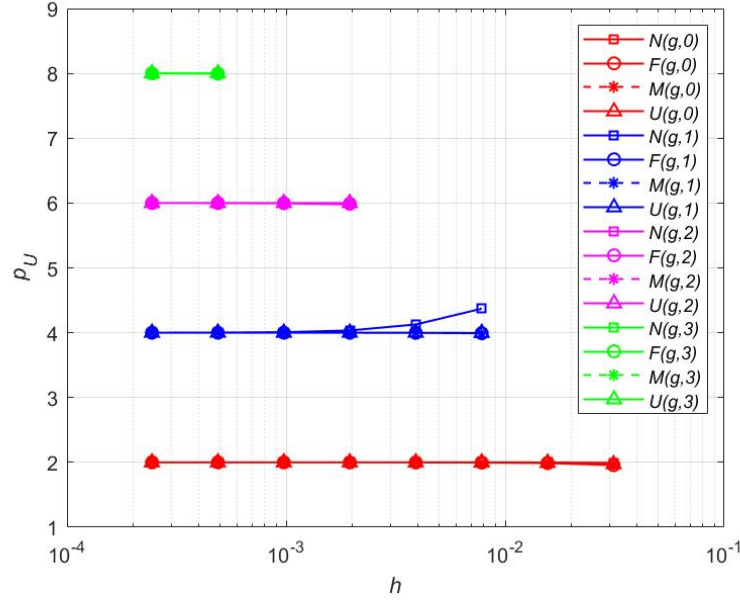
FIGURA 12 –  $p_E$ ,  $p_U$  e  $p_A$  considerando  $V_M$  para as diversas variáveis  $N, F, M$  e  $U$ .

FONTE: A autora (2025).

A FIGURA 13 apresenta os valores de  $p_U$  obtidos no ponto central do domínio no último passo de tempo (variável  $P_C$ ) para as quatro variáveis de interesse ( $N, M, F$  e  $U$ ), com uso de precisão quádrupla. Na FIGURA 13, a notação  $N(g, m)$  representa a variável  $N$  para as diversas  $g$  malhas no nível  $m$  de extrapolação. Analogamente para as outras

variáveis.

FIGURA 13 –  $p_U$  considerando  $P_C$  para as variáveis  $N, F, M$  e  $U$  e diversos níveis  $m$  de extrapolação.



FONTE: A autora (2025).

Como observado na FIGURA 13, quando não há nenhuma extrapolação ( $m = 0$ ),  $p_U$  se aproxima monotonicamente da ordem assintótica  $p_A = 2$  à medida que  $h$  é reduzido, conforme já mostrado na FIGURA 11. Além disso, observa-se que, quando há extrapolação e se emprega a técnica MER, os valores de  $p_U$  convergem para as sequências das ordens verdadeiras subsequentes,  $p_1 = 4$  e  $p_2 = 6$ . Segundo Marchi *et al.* (2016), as ordens verdadeiras seguem uma progressão aritmética, de modo que, para níveis adicionais de extrapolação, continuam como  $p_3 = 8$ ,  $p_4 = 10$ , e assim por diante.

Diante dos resultados obtidos, adota-se  $p_V$  como parâmetro de referência nos códigos implementados para avaliar a precisão das soluções numéricas, uma vez que seus valores seguem uma progressão aritmética conforme o nível de extrapolação, coerente com o comportamento teórico da extrapolação de Richardson.

## 5.2 Desempenho e eficiência

Nesta seção, serão apresentados os resultados do método numérico obtidos com a implementação do modelo matemático de crescimento tumoral bidimensional proposto neste trabalho.

5.2.1 Configuração do ciclo  $V(\nu_1, \nu_2)$ 

A solução do sistema de equações resultante da discretização com o MDF é realizada com *singlegrid* (SG) e *multigrid* (MG), utilizando o método iterativo de Gauss-Seidel *red-black* para o SG e como suavizador para o método MG. Adota-se o critério de parada  $\frac{\|r(it)\|_\infty}{\|r(0)\|_\infty} \leq \varepsilon$ , em que  $r(it)$  e  $r(0)$  são os resíduos gerados na iteração atual e na estimativa inicial, respectivamente, e  $\varepsilon = 10^{-8}$ . Os resultados obtidos por meio do emprego do método MG utilizam o ciclo  $V(\nu_1, \nu_2)$ , operador de restrição por ponderação completa, operador de prolongação por interpolação bilinear e  $re = 2$  (razão de engrossamento padrão) (BRIGGS; HENSON; MCCORMICK, 2000; TROTTERBERG; OOSTERLEE; SCHULLER, 2001; WESSELING, 2004).

Vários autores como Briggs, Henson e McCormick (2000) e Trottenberg, Oosterlee e Schuller (2001) enfatizam a importância de ajustar os parâmetros do método MG adequadamente para obter uma solução precisa e minimizar o número de ciclos necessários. No entanto, é importante notar que encontrar o conjunto ideal de parâmetros geralmente requer experimentação e conhecimento do problema específico que está sendo resolvido. Além disso, a complexidade e a natureza do problema também podem influenciar a escolha dos parâmetros. Estudos mais teóricos envolvendo Análise de Fourier Local para a determinação de tais parâmetros em diversos tipos de problemas podem ser vistos em Franco *et al.* (2018), Oliveira *et al.* (2018), Rutz, Pinto e Gonçalves (2019), Rutz, Oliveira e Pinto (2025).

Portanto, a escolha dos valores de  $\nu_1$  e  $\nu_2$  foi realizada por testes após a observação em diferentes números de malha ( $nm$ ) para determinar os melhores parâmetros do ciclo  $V$ . Pode-se observar pela TABELA 4 que o tempo de CPU, em segundos, para  $\nu_1 = 0$  e  $\nu_2 = 2$  apresentou o menor valor, considerando  $nm = 9$  com  $N = 2^9 + 1 = 513$  pontos nas direções espaciais  $x$ ,  $y$  e temporal  $t$ . Os resultados para diferentes  $nm$  foram qualitativamente similares, justificando a escolha do ciclo  $V(0,2)$ .

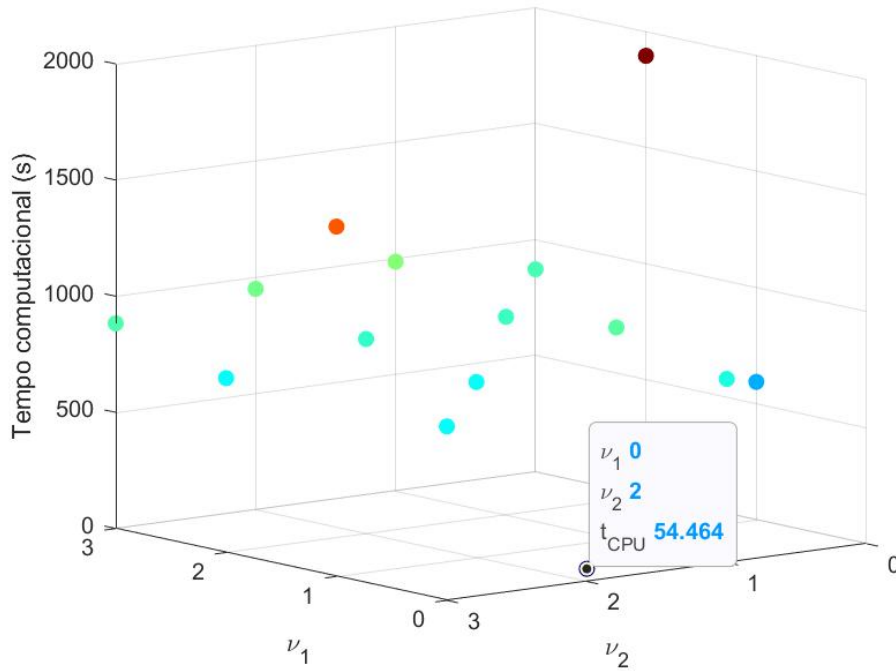
TABELA 4 – Tempo computacional do ciclo  $V(\nu_1, \nu_2)$  em segundos ( $s$ ), variando  $\nu_1$  e  $\nu_2$ , para  $nm = 9$ .

$\nu_1 \backslash \nu_2$	0	1	2	3
0		7.91E+02	5.45E+01	7.49E+02
1	5.94E+02	9.09E+02	7.55E+02	1.51E+03
2	1.89E+03	8.52E+02	8.38E+02	7.50E+02
3	8.72E+02	9.86E+02	9.50E+02	8.83E+02

FONTE: A autora (2025).

A FIGURA 14 mostra a representação gráfica da TABELA 4, em que a configuração  $\nu_1 = 0$  e  $\nu_2 = 2$  resultou no menor tempo computacional,  $t_{CPU} = 54,464$  s. Em contraste, a configuração  $\nu_1 = 2$  e  $\nu_2 = 0$  levou ao tempo de  $t_{CPU} = 1894,15$  s.

FIGURA 14 – Tempo computacional do ciclo  $V(\nu_1, \nu_2)$  para diferentes  $\nu_1$  e  $\nu_2$ , com  $nm = 9$ .



FONTE: A autora (2025).

Os resultados apresentados nesta seção são comparados com o método Gauss-Seidel *red-black* em sua versão *singlegrid* (método de malha única) para que possam ser mensurados os ganhos ao se usar o método *multigrid*. A primeira comparação é realizada a partir da TABELA 5, em que apresentam-se o número de iterações utilizando SG e o número de ciclos com MG.

TABELA 5 – Número de iterações do método *singlegrid* e número de ciclos  $V(0,2)$  do método *multigrid* para diferentes valores de  $nm$ .

$nm$	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
it - SG	5	5	5	6	7	8	11	16	27	47
ciclo - MG	3	4	4	4	4	4	3	3	3	3

FONTE: A autora (2025).

Pode-se observar a partir da TABELA 5, que conforme aumenta-se o número de

malhas, o número de iterações utilizando o método SG cresce, comportamento diferente do método MG. A quantidade de ciclos  $V(0,2)$  do *multigrid* apresentou pouca variação mesmo com o refinamento de malhas. Isso indica que esse método é robusto em relação ao refino de malhas, propriedade esperada e altamente desejada em simulações numéricas (BRIGGS; HENSON; MCCORMICK, 2000). Essa robustez permite que o método seja aplicado a uma ampla variedade de configurações e condições, proporcionando resultados confiáveis e estáveis.

A seguir são apresentados mais resultados obtidos neste estudo, bem como suas análises.

### 5.2.2 Fator de convergência médio ( $\rho_m$ )

Como medida de desempenho dos métodos *singlegrid* e *multigrid*, utiliza-se o fator de convergência médio,  $\rho_m$ . Esse valor representa o fator médio de redução do resíduo ao longo das iterações ou ciclos e pode ser calculado como a média geométrica dos fatores de convergência individuais, ou seja,

$$\rho_m = \sqrt[it]{\rho(1) \cdot \rho(2) \cdot \rho(3) \cdots \rho(it)}, \quad (5.10)$$

em que  $it$  é o número de iterações do método SG ou de ciclos do método MG.

Para o cálculo de cada fator de convergência  $\rho(it)$ , adota-se a definição proposta por Trottenberg, Oosterlee e Schuller (2001), que utiliza a razão entre as normas infinitas de resíduos consecutivos:

$$\rho(it) = \frac{\|r(it)\|_\infty}{\|r(it-1)\|_\infty}, \quad (5.11)$$

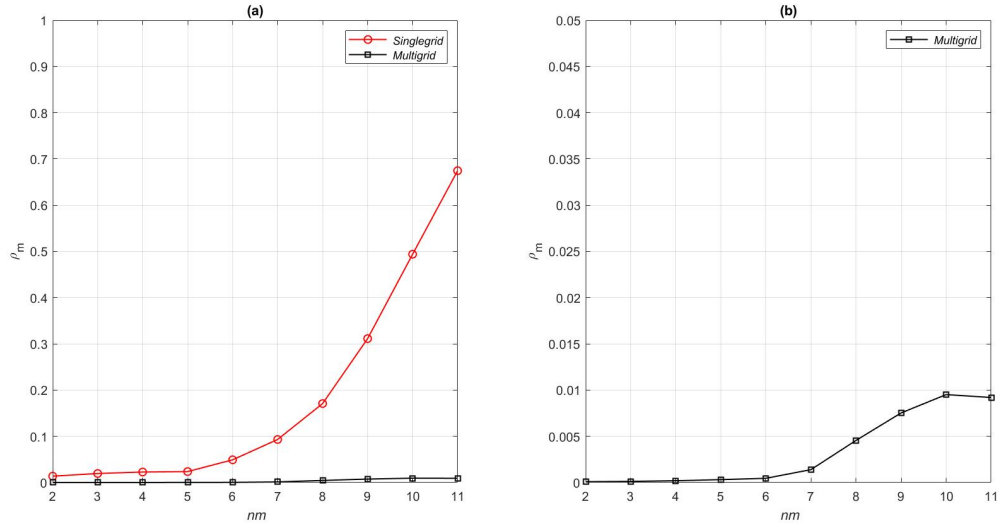
sendo  $r(it)$  o vetor resíduo na iteração ou ciclo  $it$ .

De acordo com Briggs, Henson e McCormick (2000), à medida que  $\rho_m$  se aproxima de 1, a taxa de convergência diminui. Valores pequenos de  $\rho_m$ ,  $\rho_m \approx 0$ , resultam em alta taxa de convergência dos métodos iterativos.

Pode-se observar na FIGURA 15 os valores de  $\rho_m$  para os métodos *singlegrid* e *multigrid*. Conforme a malha é refinada, observa-se na FIGURA 15(a) que o valor de  $\rho_m \rightarrow 1$  para o caso SG, o que é uma propriedade indesejada, porém esperada. Para o caso MG, o valor de  $\rho_m$  permanece próximo de zero. Com a escala ajustada em relação ao eixo  $y$ , pode-se observar melhor na FIGURA 15(b), o valor de  $\rho_m$  para MG.

Dessa forma, pode-se garantir que o método MG, e principalmente o suavizador associado, apresenta um bom desempenho à medida que a malha é refinada. Isto significa que o método é capaz de resolver o problema de forma eficiente, exigindo um esforço computacional menor, mesmo para problemas de grande porte, propriedade altamente desejada.

FIGURA 15 – Fator de convergência médio  $\rho_m$  versus  $nm$  para: (a) os métodos *singlegrid* e *multigrid*; (b) método *multigrid* com uma escala ajustada.



FONTE: A autora (2025).

### 5.2.3 Tempo computacional ( $t_{CPU}$ )

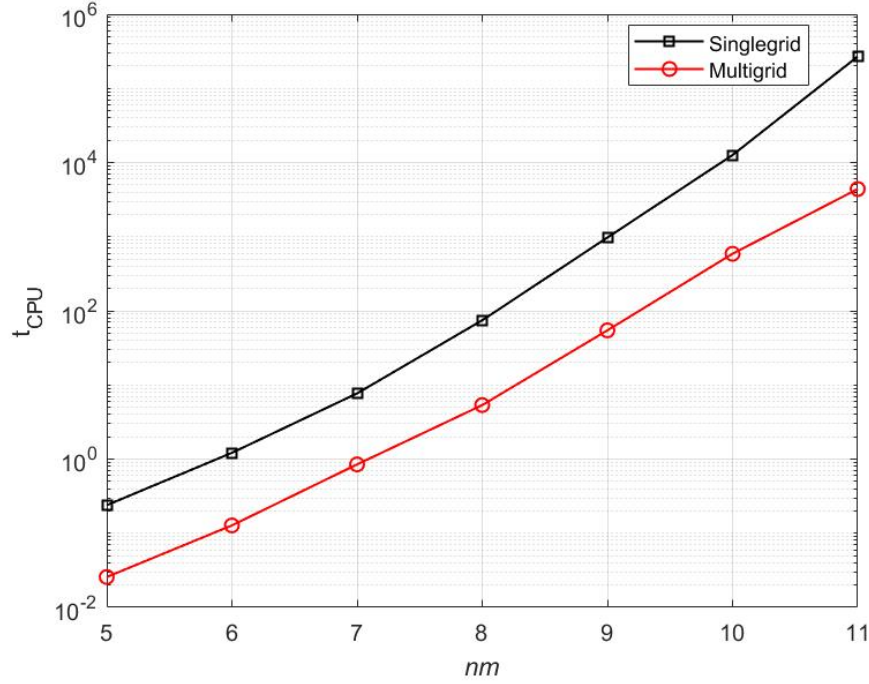
O tempo computacional ( $t_{CPU}$ ), medido em segundos ( $s$ ), refere-se ao tempo total consumido pela CPU durante toda a simulação numérica. No caso do problema transiente considerado neste trabalho, o  $t_{CPU}$  compreende desde a inicialização do processo, incluindo a geração das malhas, a atribuição da estimativa inicial e o pré-processamento necessário, até a resolução do sistema linear em cada passo de tempo, repetida iterativamente até que o critério de convergência seja satisfeito em todos os instantes da simulação. O tempo foi medido em segundos, por meio da função **TIMEF**, disponível na linguagem **FORTRAN**.

A eficiência do método *multigrid* é frequentemente analisada utilizando o tempo computacional. Segundo Roy, Anand e Donzis (2015), o esforço computacional de um método numérico é mensurado por meio da relação entre o  $t_{CPU}$  e o número de incógnitas da malha ( $\mathcal{N}$ ), onde

$$\mathcal{N} = 4(N_x - 2)(N_y - 2)(N_t - 1). \quad (5.12)$$

O esforço computacional dos métodos SG e MG, medidos pelo  $t_{CPU}$ , é apresentado na FIGURA 16.

Pode-se observar na FIGURA 16 que o método SG possui um  $t_{CPU}$  superior com relação ao método MG. Note que esta vantagem vai ficando mais acentuada à medida que vai aumentando o número de incógnitas, pois as inclinações das curvas com MG são menores do que com SG. Isso implica que o *multigrid* torna-se gradualmente mais eficiente, o que é uma característica extremamente desejável. Isso pode ser comprovado através

FIGURA 16 –  $t_{CPU}$  dos métodos SG e MG.

FONTE: A autora (2025).

do cálculo da razão entre o tempo computacional do *singlegrid* ( $t_{CPU}(SG)$ ) e *multigrid* ( $t_{CPU}(MG)$ ) com o aumento do número de incógnitas. Esta razão é conhecida por *Speed-up*, que é dada por (FRANCO, 2017)

$$Speed-up = \frac{t_{CPU}(SG)}{t_{CPU}(MG)} \quad (5.13)$$

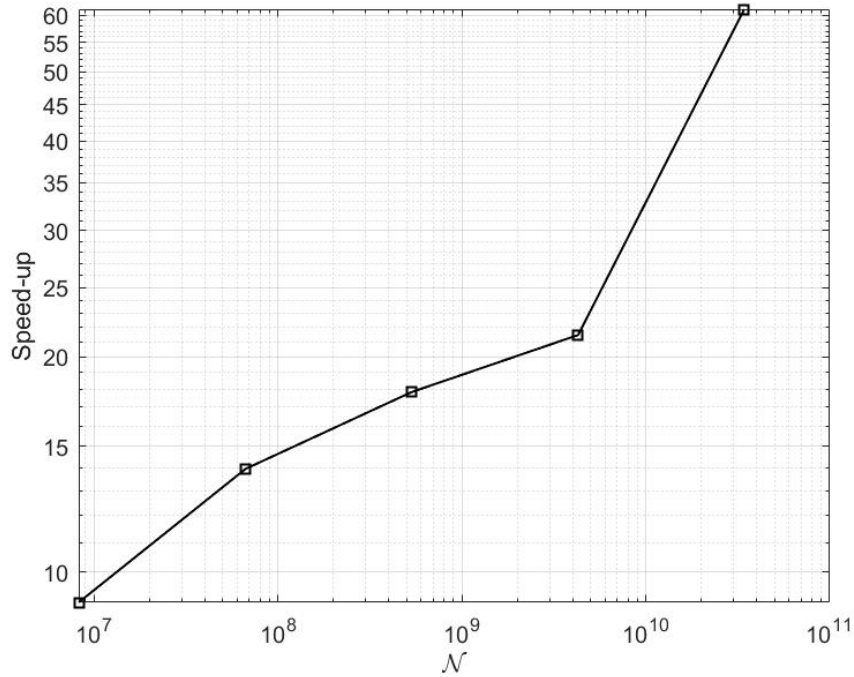
e pode ser vista na FIGURA 17 e na TABELA 6.

TABELA 6 –  $t_{CPU}$  (em segundos) e *Speed-up* dos métodos SG e MG.

$nm$	$t_{CPU}$ - SG	$t_{CPU}$ - MG	<i>Speed-up</i>
7	7,69E+00	8,48E-01	9,07
8	7,46E+01	5,35E+00	13,94
9	9,73E+02	5,45E+01	17,86
10	1,26E+04	5,88E+02	21,45
11	2,69E+05	4,39E+03	61,18

FONTE: A autora (2025).

O *Speed-up* representa quantas vezes o MG é mais rápido que o SG. Por exemplo, para  $nm = 7$  (malha espacial  $257 \times 257$  nós e com 257 passos no tempo), o  $t_{CPU}$  do

FIGURA 17 – *Speed-up* dos métodos SG e MG.

FONTE: A autora (2025).

SG e MG é de 74,6 s e 5,35 s, respectivamente, ou seja, o MG é cerca de 14 vezes mais rápido do que o SG. Outro exemplo, para  $nm = 11$  (malha espacial  $2049 \times 2049$  nós e com 2049 passos no tempo), o  $t_{CPU}$  do SG e MG é de 268807 s e 4393 s, respectivamente, ou seja, o MG é cerca de 61 vezes mais rápido do que o SG.

Nota-se nas FIGURAS 16 e 17 e na TABELA 6, para todos os números de incógnitas avaliados, o MG é sempre mais rápido que o SG e esta vantagem vai aumentando à medida que  $N$  vai crescendo.

#### 5.2.4 Complexidade dos métodos ( $p$ )

Uma outra métrica importante para se avaliar o desempenho de um método é a complexidade de seu algoritmo.

Segundo Burden, Faires e Burden (2016), para verificar a complexidade do algoritmo utilizado, pode-se realizar um ajuste geométrico (ou não linear) com os resultados do tempo computacional  $t_{CPU}$  onde,

$$t_{CPU}(N) = cN^p, \quad (5.14)$$

em que  $N$  é o número total de incógnitas do problema a ser resolvido, Eq. (5.12),  $p$  representa a ordem de complexidade do *solver* (inclinação da curva em escala bi-logarítmica) e  $c$  é uma constante que depende do método. De acordo com Trottenberg, Oosterlee e

Schuller (2001), o valor de  $p$  deve estar próximo da unidade ( $p \approx 1$ ) e o valor de  $c$  próximo de zero para o caso do MG considerado ideal, indicando seu comportamento linear.

Analizando o desempenho do método a partir da Eq. (5.14), com os dados descritos na FIGURA 16, considerando os valores mais significativos, ou seja, utilizando os 7 últimos pontos, no caso SG, e os 9 pontos, no caso MG, tem-se a TABELA 7, que mostra os valores de  $c$  e  $p$  para os métodos SG e MG.

TABELA 7 – Coeficientes  $c$  e  $p$  do  $t_{CPU}(\mathcal{N})$  na Eq. (5.14) para SG e MG.

SG		MG	
$c$	$p$	$c$	$p$
$1,58E - 09$	1,3508	$3,38E - 08$	1,0549

FONTE: A autora (2025).

Com esses resultados, pode-se observar que os valores encontrados são próximos dos descritos na literatura para MG. Isso confirma o comportamento linear do método, apontando também a vantagem no uso do método *multigrid*.

Os resultados computacionais obtidos com a implementação do modelo matemático de crescimento tumoral, proposto neste trabalho, foram realizados até  $nm = 11$ , conforme apresentado na TABELA 6, que mostra o tempo computacional do SG e do MG. Utilizando a Eq. (5.14), pode-se estimar o tempo de CPU para valores de  $nm$  não calculados. A TABELA 8 apresenta tal tempo, para  $nm$  variando de 12 a 15. Pela análise do comportamento do fator de convergência médio, mostrado na FIGURA 15(a), observa-se que este tende a crescer com o aumento do número de malhas. Entretanto, conforme indicado pelos tempos estimados na TABELA 8, o custo computacional para  $nm > 11$  torna-se elevado, inviabilizando a execução prática dessas simulações dentro das condições disponíveis neste estudo.

TABELA 8 – Estimativa do  $t_{CPU}$  para os métodos *singlegrid* e *multigrid*.

$nm$	$t_{CPU}$ - SG	$t_{CPU}$ - MG
12	52 dias	11 horas
13	2 anos e 4 meses	4 dias
14	39 anos e 6 meses	37 dias
15	655 anos e 7 meses	11 meses

FONTE: A autora (2025).

A TABELA 8 confirma a vantagem computacional do MG em relação ao SG. Por exemplo, para  $nm = 13$ , o problema apresentaria  $2,19849E + 12$  incógnitas, com um tempo computacional de mais de 2 anos para rodar SG, enquanto que utilizando MG levaria aproximadamente 4 dias.

### 5.3 Estimadores do erro

A avaliação do erro de discretização de uma solução numérica ( $\phi$ ) para uma variável de interesse requer, idealmente, o conhecimento de sua solução analítica exata ( $\Phi$ ). No entanto, em muitos casos práticos, essa solução exata não está disponível, sendo necessário recorrer a estimativas do erro ou à quantificação da incerteza associada à solução numérica disponível.

Nesta seção, emprega-se uma solução analítica fabricada, o que permite não apenas verificar o método e o código, mas também estudar o comportamento do erro de discretização. Para isso, utiliza-se o estimador de Richardson ( $U_{Ri}$ , Eq. (3.34)) para o caso em que não é realizada nenhuma extrapolação (sem aplicação da técnica MER), bem como dois estimadores voltados para a análise na qual é realizada a múltipla extrapolação de Richardson (MER): estimador de Richardson corrigido ( $U_{pmc}$ , Eq. (3.36)) e estimador  $\psi$  corrigido ( $U_{\psi*}$ , Eq. (3.39)).

Além da estimativa do erro, a verificação do código também é realizada por meio da análise da efetividade dos estimadores. A TABELA 9 apresenta os valores obtidos para a efetividade  $\theta(U)$ , calculados para os estimadores  $U_{pmc}$  e  $U_{\psi*}$ .

TABELA 9 – Efetividade dos estimadores  $U_{\psi*}$  e  $U_{pmc}$  para as variáveis  $N$ ,  $F$ ,  $M$  e  $U$ .

$h$	Variável $N$		Variável $F$		Variável $M$		Variável $U$	
	$U_{\psi*}/E_m$	$U_{pmc}/E_m$	$U_{\psi*}/E_m$	$U_{pmc}/E_m$	$U_{\psi*}/E_m$	$U_{pmc}/E_m$	$U_{\psi*}/E_m$	$U_{pmc}/E_m$
6,25E-02	1,01716	1,01597	1,00731	0,99920	1,00516	0,99914	1,00488	0,99933
3,13E-02	0,95700	0,97161	0,98785	0,98707	0,98814	0,98730	1,00066	0,99999
1,56E-02	1,03044	1,00033	1,01460	1,00130	1,01400	1,00095	0,98688	0,98687
7,81E-03	0,97639	0,97671	0,99508	0,99637	0,99218	0,99311	1,00973	0,99634
3,91E-03	1,02560	1,00111	1,00504	1,00137	1,00821	1,00120	1,00500	1,00131
1,95E-03	0,99897	1,00008	0,99879	1,00015	0,99891	1,00011	0,99883	1,00013
9,77E-04	0,99946	0,99955	0,99973	0,99989	0,99961	0,99971	0,99969	0,99982
4,88E-04	1,00053	1,00007	1,00006	0,99995	1,00028	1,00000	1,01840	1,01821

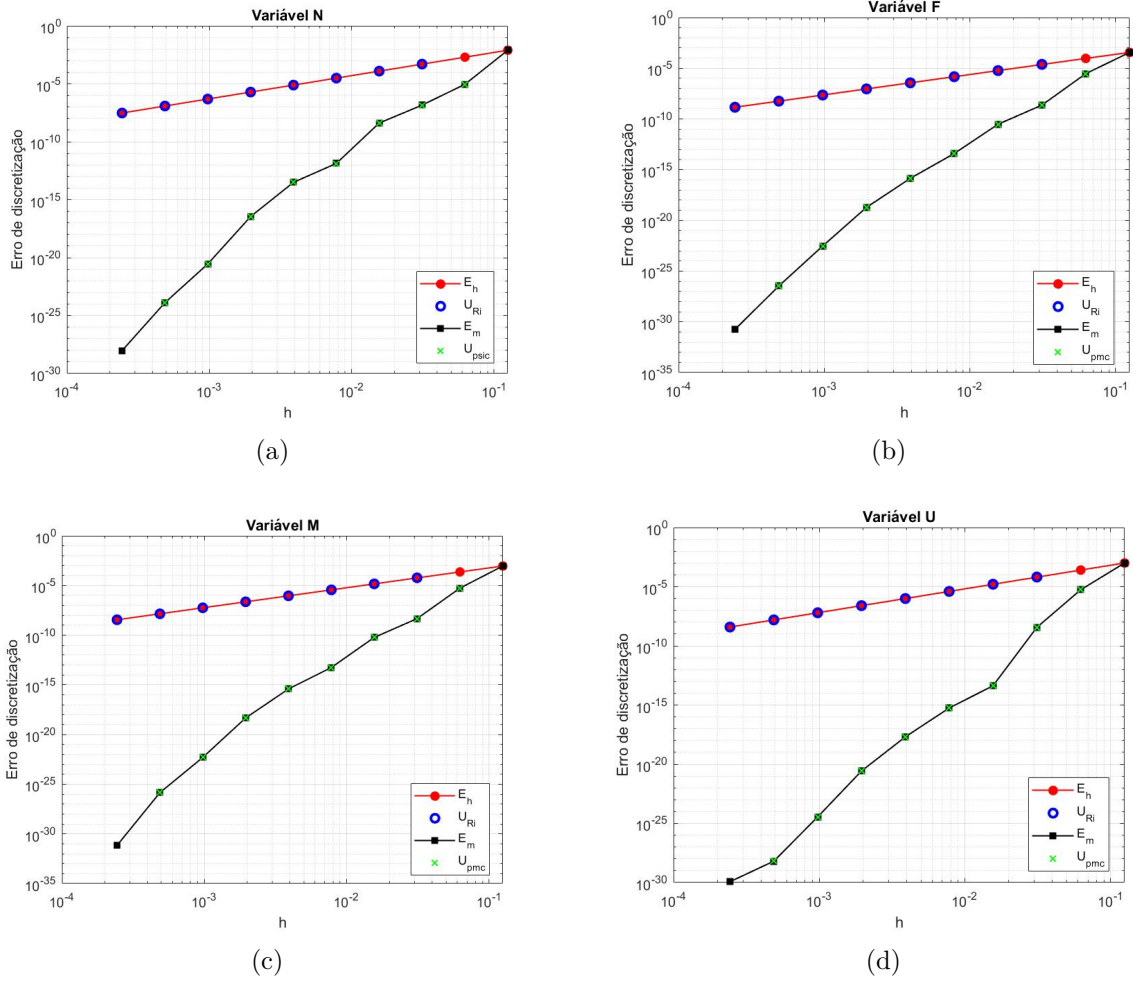
FONTE: A autora (2025).

Os resultados da TABELA 9 indicam que ambos os estimadores demonstram boa acurácia, com  $\theta(U) \approx 1$ . Para quantificar essa proximidade em relação ao valor ideal, foi

calculado o desvio médio em torno da unidade para cada estimador. Os valores obtidos foram aproximadamente  $9,05 \times 10^{-3}$  para  $U_{\psi^*}$  e  $4,80 \times 10^{-3}$  para  $U_{pmc}$ . Como valores menores desse desvio indicam maior proximidade média em relação ao ideal, conclui-se que o estimador  $U_{pmc}$  fornece uma aproximação mais confiável na avaliação do erro de discretização em comparação com  $U_{\psi^*}$ . Portanto,  $U_{pmc}$  será utilizado para gerar os gráficos apresentados na FIGURA 18.

A FIGURA 18 ilustra os resultados para o erro de discretização ( $E_h$ ) e erro de discretização com MER ( $E_m$ ) com suas respectivas estimativas  $U_{Ri}$  e  $U_{pmc}$ , com o refinamento de malha. Foi considerado as quatro variáveis de interesse do problema  $N, F, M$  e  $U$ .

FIGURA 18 – Erro de discretização sem o uso de MER ( $E_h$ ) com sua estimativa ( $U_{Ri}$ ), e com o uso do MER ( $E_m$ ) e sua estimativa ( $U_{pmc}$ ) *versus* a discretização espacial  $h$ , considerando as variáveis: (a)  $N$ , (b)  $F$ , (c)  $M$  e (d)  $U$ .



FONTE: A autora (2025).

Ao analisar o erro de discretização  $E_h$  na FIGURA 18, observa-se claramente que o uso da MER, que gera  $E_m$ , é extremamente eficaz na redução desse erro para todas as variáveis. Por exemplo, no caso da variável  $N$ , apresentado na FIGURA 18(a), para  $nm = 10$ , o que corresponde a  $h = 4,8828125 \times 10^{-4}$ , tem-se  $E_h \approx 10^{-7}$ , enquanto  $E_m \approx 10^{-24}$ . Em síntese, a aplicação da MER resulta em uma redução significativa do erro  $E_m$  em comparação com  $E_h$ .

Observa-se também nas FIGURAS 18(a)–(d) que tanto o estimador adotado para o erro de discretização sem MER ( $U_{Ri}$ ), quanto com MER ( $U_{pmc}$ ), fornecem excelentes estimativas, sendo, portanto, altamente recomendados para casos em que a solução analítica não é conhecida.

## 6 RESULTADOS E DISCUSSÕES: PROBLEMA REALISTA

No capítulo anterior, a verificação do código implementado com base em solução analítica fabricada confirmou a precisão das simulações numéricas, com erros de discretização reduzidos, conforme evidenciado na FIGURA 9. As análises também mostraram que os métodos *singlegrid* (SG) e *multigrid* (MG) preservaram a taxa de convergência de segunda ordem (FIGURAS 10–12). Em relação ao desempenho computacional, observou-se que o método MG apresentou uma redução significativa no tempo de execução em comparação ao método SG, como indicado pelas FIGURAS 16 e 17, que ilustram, respectivamente, o tempo de CPU ( $t_{CPU}$ ) e o *speed-up* obtido. Além disso, o fator de convergência médio também foi inferior para o método MG, refletindo sua maior eficiência na resolução dos sistemas lineares (ver FIGURA 15).

Adicionalmente, os resultados obtidos com a aplicação da técnica de múltipla extrapolação de Richardson (MER) demonstraram sua eficácia na redução dos erros de discretização. Os estimadores associados apresentaram alta confiabilidade na quantificação dos erros (FIGURA 18).

Dando continuidade à análise, nesta seção, simula-se um caso realista, descrito pelas Eqs. (2.1)-(2.4), considerando condições iniciais que refletem as características de um tumor para as variáveis  $n$ ,  $f$ ,  $m$  e  $u$ .

Primeiramente, avalia-se o desempenho dos métodos SG e MG para o caso realista em que  $nm = 11$ , conforme TABELA 10.

TABELA 10 – Comparação dos métodos *singlegrid* e *multigrid* para solução realista.

$nm$	$t_{CPU}$ - SG	$t_{CPU}$ - MG	<i>speed-up</i>
11	3 dias e 13 horas	4 horas	21,6

FONTE: A autora (2025).

Os tempos computacionais observados confirmaram os padrões verificados anteriormente, com o SG exigindo, aproximadamente, 3 dias e 13 horas para a execução, enquanto o MG concluiu a mesma tarefa em apenas 4 horas. Essa diferença substancial não apenas reafirma os resultados obtidos para a solução fabricada (TABELAS 6 e 8), mas também comprova que o MG mantém sua eficiência na resolução do problema realista proposto. No entanto, observa-se que o *speed-up* obtido neste caso não é tão expressivo quanto aquele verificado na solução fabricada. Uma possível explicação para esse comportamento está na natureza da solução: enquanto a solução fabricada é construída para ser suave e satisfazer rigorosamente as hipóteses de diferenciabilidade exigidas pelos métodos numéricos empregados, a solução do problema realista, por ser desconhecida, pode não possuir a mesma regularidade.

Com base nesses resultados, adota-se exclusivamente o método MG nas análises e na aplicação do modelo tumoral ao problema realista, garantindo maior eficiência computacional.

Para avaliar a influência da densidade das células tumorais  $n$ , da densidade da matriz extracelular  $f$ , das enzimas degradativas da matriz  $m$  e do inibidor endógeno  $u$ , como o papel de substâncias reguladoras e inibidoras no processo de invasão tumoral, consideramos que essas interações ocorrem em um sistema isolado, impondo condições de contorno do tipo Dirichlet, dadas por (MAGANIN *et al.*, 2020; LÓPEZ; RUIZ; CASTAÑO, 2018):

$$n(\mathbf{x}_b, t) = 0, \quad (6.1)$$

$$f(\mathbf{x}_b, t) = 1, \quad (6.2)$$

$$m(\mathbf{x}_b, t) = 0, \quad (6.3)$$

$$u(\mathbf{x}_b, t) = 0, \quad (6.4)$$

para  $t > 0$ ,  $\mathbf{x}_b \in \partial\Omega$ , sendo  $\partial\Omega$  o contorno do domínio  $\Omega = [0,1] \times [0,1]$  assumido.

Assumimos inicialmente que há um nódulo de células presente no domínio  $\Omega$ , em que a densidade inicial do tumor encontra-se centrada no ponto  $(0,5; 0,5)$ , ou seja, assumimos que o tumor já tenha degradado alguns dos tecidos circundantes do domínio admitido. Com isso, as condições iniciais são dadas por (LÓPEZ; RUIZ; CASTAÑO, 2018)

$$n(\mathbf{x}, 0) = \exp\left(-\frac{c^2}{\epsilon}\right), \quad (6.5)$$

$$f(\mathbf{x}, 0) = 1 - 0,5n(x, y, 0), \quad (6.6)$$

$$m(\mathbf{x}, 0) = 0,5n(x, y, 0), \quad (6.7)$$

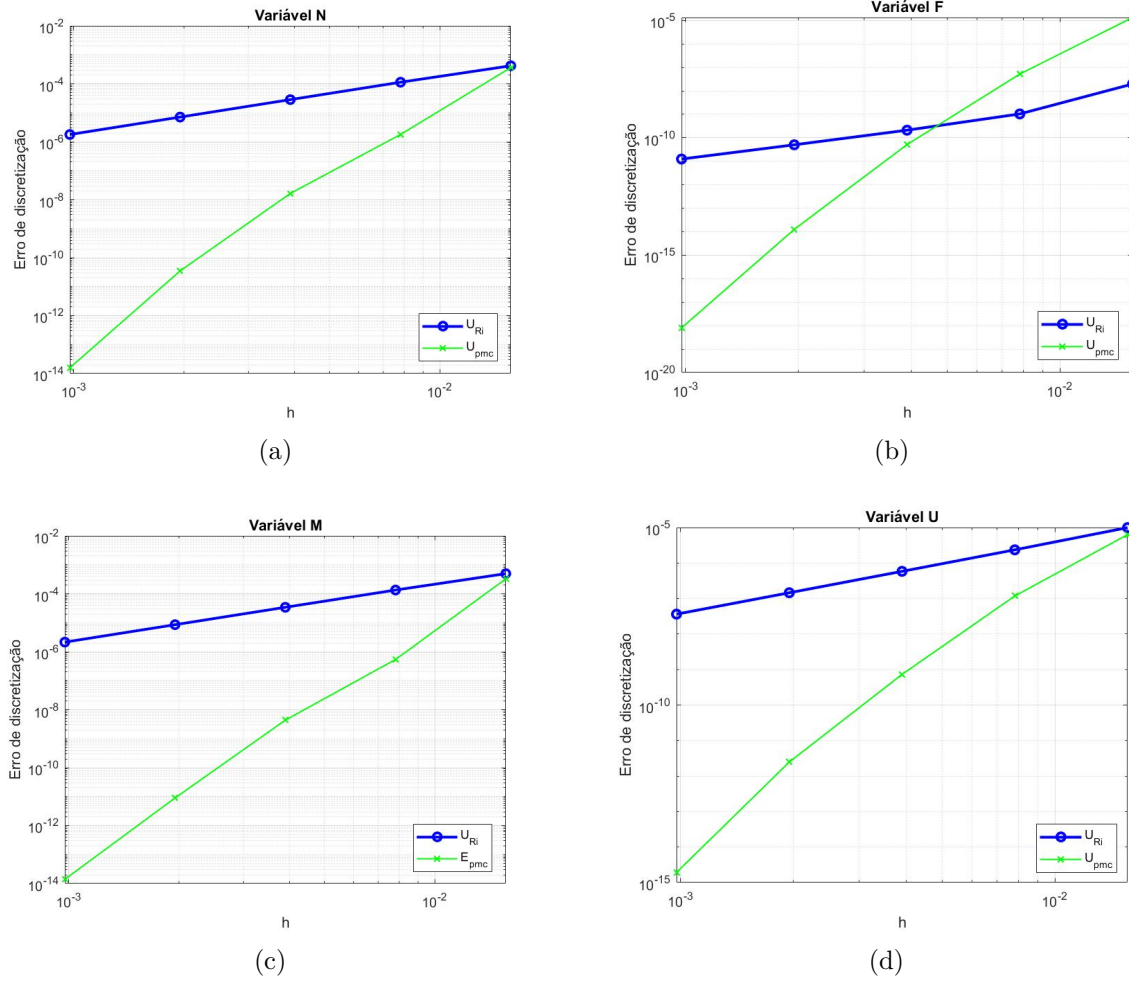
$$u(\mathbf{x}, 0) = 0, \quad (6.8)$$

De  $\epsilon$  um parâmetro que controla a largura da densidade inicial de células tumorais. Em outras palavras,  $\epsilon$  atua como um parâmetro de controle da concentração do tumor, no qual valores menores resultam em um nódulo mais localizado, enquanto valores maiores resultam em uma distribuição mais difusa das células tumorais. Neste trabalho será usada a mesma de López, Ruiz e Castaño (2018), ou seja,  $\epsilon = 0,001$ .

Definidas as condições de contorno e iniciais, procede-se à análise do erro de discretização e da qualidade das estimativas geradas pelos estimadores numéricos no contexto do problema realístico. A FIGURA 19 apresenta os resultados para o erro de discretização com e sem a aplicação da múltipla extrapolação de Richardson (MER), bem como as respectivas estimativas fornecidas pelos estimadores  $U_{Ri}$  (Eq. (3.34)) e  $U_{pmc}$

(Eq. (3.36)). As simulações foram realizadas utilizando os parâmetros da TABELA 1, com  $t_f = 15$  e  $\gamma = 0,01$  (que correspondem ao coeficiente haptotático).

FIGURA 19 – Estimativa do erro de discretização sem o uso da MER ( $U_{Ri}$ ) e com MER ( $U_{pmc}$ ) versus a discretização espacial  $h$ , considerando as variáveis: (a)  $N$ , (b)  $F$ , (c)  $M$  e (d)  $U$ .



FONTE: A autora (2025).

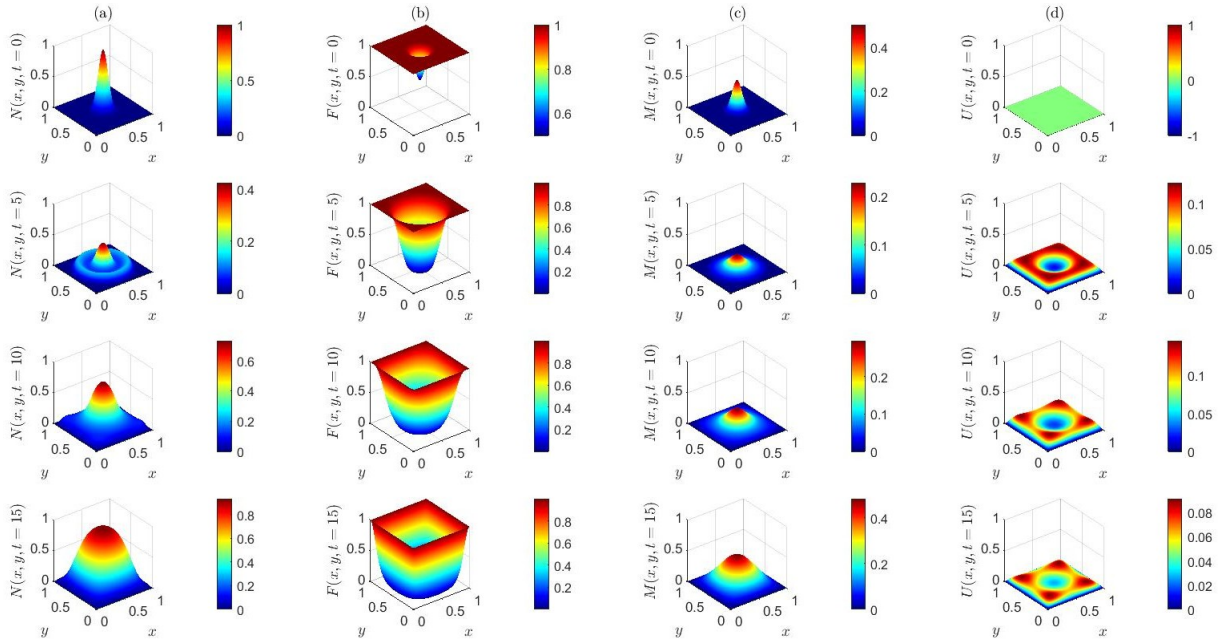
É possível confirmar, através da FIGURA 19, que o uso da técnica MER reduziu significativamente o erro de discretização para este problema, resultando em soluções numéricas mais precisas. Por exemplo, para a variável  $N$ , na FIGURA 19(a), com  $nm = 10$ , o que corresponde a  $h = 9,76562 \times 10^{-4}$ , tem-se que  $U_{Ri}(E_h) \approx 10^{-6}$ , enquanto  $U_{pmc}(E_m) \approx 10^{-14}$ .

Vale destacar que a variável  $F$ , representada na FIGURA 19(b), apresenta um comportamento atípico, justificado pela modelagem do problema. A matriz extracelular (MEC) se degrada rapidamente, aproximando-se de zero no ponto central do domínio, o que provoca uma estimativa de erro muito pequena.

Com os erros controlados e estimados, dá-se prosseguimento à análise detalhada do comportamento dinâmico das quatro variáveis do modelo, examinando sua evolução temporal e espacial. Essa análise permite compreender os mecanismos envolvidos na progressão tumoral e avaliar o impacto de parâmetros fundamentais no processo invasivo.

Os resultados das simulações, apresentados na FIGURA 20, ilustram as interações entre as células tumorais, a MEC, as MDEs e o TIMP, representados, respectivamente, pelas variáveis  $N$ ,  $F$ ,  $M$  e  $U$ , nos instantes  $t = 0$ ,  $t = 5$ ,  $t = 10$  e  $t = t_f = 15$ .

FIGURA 20 – Evolução espacial para diferentes passos de tempos com  $\gamma = 0,01$ : (a) densidade da célula tumoral; (b) densidade MEC; (c) concentração de EDM; (d) TIMP.



FONTE: A autora (2025).

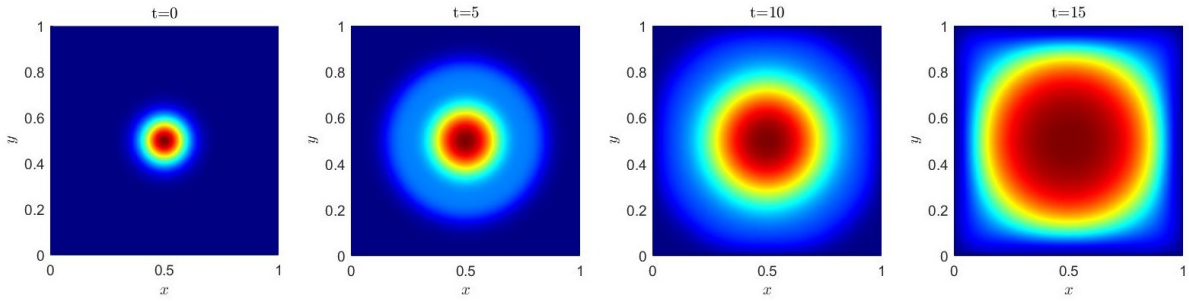
As duas primeiras colunas da FIGURA 20 apresentam simulações numéricas da interação entre as células tumorais ( $N$ ) e a matriz extracelular ( $F$ ) ao longo do tempo. Em  $t = 0$  (condição inicial), observa-se uma alta densidade de  $N$ , enquanto  $F$  ainda não sofreu degradação significativa. À medida que o tempo avança ( $t > 0$ ), a densidade celular aumenta nas regiões onde  $F$  está mais degradada, evidenciando o processo de invasão tumoral. Esse comportamento pode ser parcialmente explicado pela haptotaxia, fenômeno no qual as células migram ao longo de gradientes de moléculas adesivas imobilizadas na matriz extracelular (CHAPLAIN; LOLAS, 2006).

A terceira coluna ilustra o aumento na concentração das enzimas degradadoras

da matriz ( $M$ ), responsáveis pela destruição progressiva de  $F$ . Por fim, a quarta coluna apresenta a distribuição dos inibidores ( $U$ ), que atuam no sentido de limitar a degradação promovida por  $M$ , regulando o equilíbrio entre a invasão tumoral e a preservação da matriz extracelular.

A FIGURA 21 apresenta a evolução espaço-temporal da densidade de células tumorais ao longo do intervalo de tempo  $t = 0$  até  $t = 15$ . Observa-se que, inicialmente, as células estão concentradas em uma região central do domínio, representando um pequeno nódulo tumoral. Com o avanço do tempo, a difusão celular e a proliferação promovem a expansão do tumor em direção às regiões periféricas, formando uma frente de invasão aproximadamente circular. A transição gradual das cores do azul para o vermelho indica o aumento da densidade celular, evidenciando o crescimento contínuo e homogêneo da massa tumoral ao longo do domínio  $\Omega$ .

FIGURA 21 – Densidade das células tumorais no plano bidimensional para  $t = 0, 5, 10, 15$ .



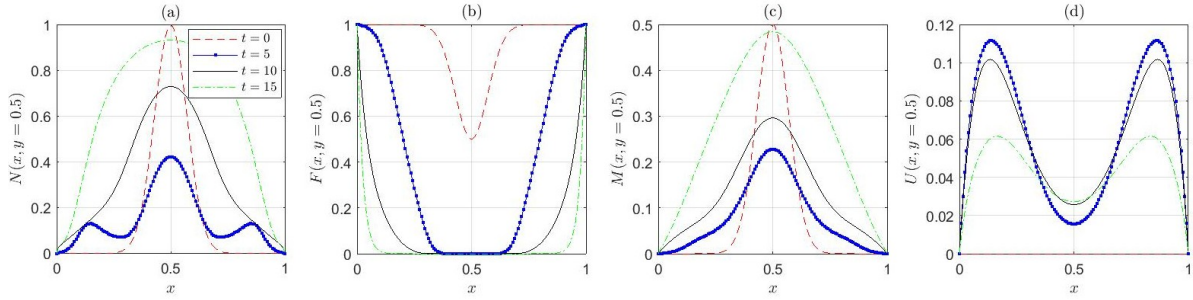
FONTE: A autora (2025).

A dinâmica observada na FIGURA 21, caracterizada pela expansão da massa tumoral a partir de uma região central com aumento progressivo da densidade celular, é consistente com os resultados obtidos por López, Ruiz e Castaño (2018), que também analisaram o perfil da evolução temporal da densidade das células cancerosas, e com os dados apresentados em Maganin *et al.* (2020). Esses resultados indicam que o modelo reproduz de forma coerente padrões típicos de crescimento avascular observados em exames clínicos bidimensionais, sugerindo potencial para validação futura com imagens médicas reais.

Uma seção transversal horizontal no centro do domínio, ao longo do eixo bidimensional, é utilizada para melhor visualizar os resultados apresentados na FIGURA 20, gerando os perfis de solução mostrados na FIGURA 22.

A FIGURA 22 revela a distribuição espacial das variáveis ao longo do tempo ( $t = 0, 5, 10$  e  $15$ ): (a)  $N$ , inicialmente concentrada no centro, se espalha gradualmente

FIGURA 22 – Seção transversal horizontal no centro do domínio, conforme mostrado na FIGURA 20, para  $t = 0, 5, 10$  e  $15$ , variáveis: (a)  $N$ , (b)  $F$ , (c)  $M$  e (d)  $U$ , com  $\gamma = 0,01$ .



FONTE: A autora (2025).

seguindo os gradientes da matriz extracelular. Observa-se um avanço progressivo da frente tumoral, com formação de aglomerados celulares mais densos nas regiões onde a matriz já foi degradada. (b)  $F$ , inicialmente uniforme, é degradada nas regiões invadidas pelas células tumorais, formando-se uma depressão acentuada no centro do domínio, refletindo a ação das enzimas sobre a MEC. (c)  $M$ , a produção dessas enzimas é proporcional à densidade celular, resultando em aumento significativo nas regiões com alta concentração tumoral. (d)  $U$ , inicialmente ausente, acumula-se gradualmente nas regiões de intensa degradação da MEC, em uma tentativa de neutralizar o avanço das enzimas degradadoras. A FIGURA 22 está coerente com resultados encontrados em Kolev e Zubik-Kowal (2011a), López, Ruiz e Castaño (2018), Maganin *et al.* (2020).

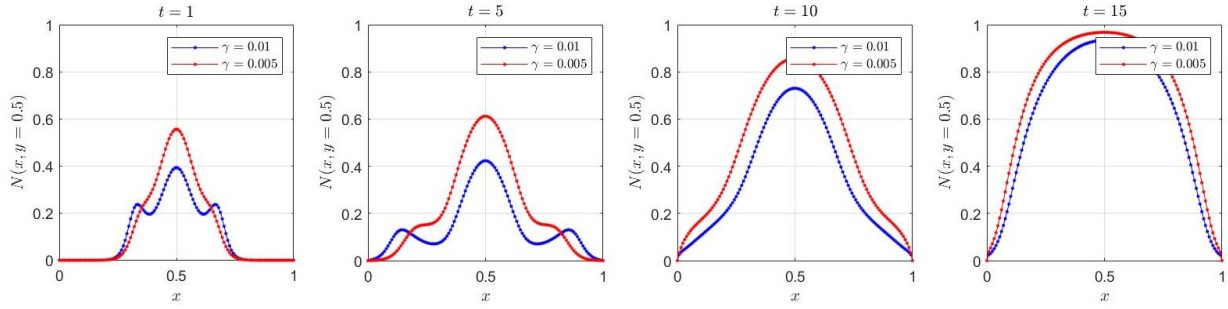
Um dos parâmetros-chave no modelo matemático que descreve o crescimento tumoral é o coeficiente  $\gamma$ , que está associado ao fenômeno de haptotaxia e que corresponde à taxa que modela a migração de células invasivas. Durante a invasão tumoral, as células cancerosas degradam a matriz extracelular (MEC) por meio da ação de enzimas, gerando gradientes espaciais que direcionam a migração celular, conforme destacado por Chaplain e Lolas (2006).

Para uma melhor compreensão de tal parâmetro  $\gamma$ , a FIGURA 23 apresenta as soluções das simulações para  $N$ , considerando  $\gamma = 0,01$  e  $\gamma = 0,005$ , com um corte horizontal da densidade de células cancerosas em diferentes instantes de tempo ( $t = 1, 5, 10$  e  $15$ ).

Os resultados apresentados na FIGURA 23 indicam que a taxa de migração  $\gamma$  influencia a dinâmica da invasão tumoral, com impacto mais significativo nas fases iniciais da migração celular, quando os gradientes da matriz extracelular (MEC) estão mais definidos. Esse parâmetro é essencial para compreender a progressão e o comportamento da massa celular ao longo do tempo.

Para  $\gamma = 0,01$ , observa-se que as células cancerosas se deslocam mais rapidamente ao longo da MEC, resultando na formação de aglomerados mais densos e concentrados, o que caracteriza um processo invasivo mais agressivo. Em contraste, com  $\gamma = 0,005$ , o avanço

FIGURA 23 – Seção transversal horizontal da densidade de células cancerosas, variável  $N$ , em diferentes tempos para  $\gamma = 0,005$  e  $\gamma = 0,01$ .



FONTE: A autora (2025).

da massa celular é mais lento e os aglomerados formados são menos definidos, refletindo uma migração celular menos eficiente. Esses resultados reforçam que valores mais elevados de  $\gamma$  potencializam o efeito haptotático, promovendo uma maior disseminação tumoral nas fases iniciais, enquanto valores mais baixos atenuam essa influência, desacelerando o processo invasivo.

## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste capítulo, serão apresentadas as conclusões dos resultados obtidos, principais contribuições e o que se espera atingir nos trabalhos futuros.

### 7.1 Conclusões gerais

Este trabalho apresentou um método eficiente, robusto e acurado para a simulação do crescimento tumoral na fase avascular, combinando modelagem matemática, técnicas de discretização numérica e estratégias de aceleração de convergência e estimativa de erro. Os resultados obtidos demonstram a robustez e a eficácia do método *multigrid* (MG) associado à múltipla extrapolação de Richardson (MER), tanto para problema com solução analítica conhecida quanto para problema com cenário realista.

No primeiro momento, a verificação do código com base em soluções fabricadas comprovou a segunda ordem de acurácia do método numérico implementado, ao passo que os estimadores  $U_{Ri}$  e  $U_{pmc}$  mostraram-se eficientes na quantificação do erro de discretização. A aplicação da técnica MER promoveu significativa redução do erro numérico, validando sua utilização em contextos onde a solução analítica não está disponível.

O segundo estudo aprofundou a avaliação dos métodos numéricos frente a um problema realista, evidenciando a expressiva vantagem computacional do método MG em relação ao SG, sem prejuízo na acurácia.

Por fim, no terceiro estudo, a análise detalhada das variáveis biológicas  $n$ ,  $f$ ,  $m$  e  $u$  permitiu compreender os mecanismos dinâmicos de invasão tumoral, especialmente o papel da haptotaxia representado pelo parâmetro  $\gamma$ . Os resultados obtidos reforçam o potencial da modelagem matemática, contribuindo com informações relevantes para a compreensão da progressão tumoral.

Conclui-se, portanto, que a metodologia proposta, aliando o método MG à MER e ao uso de estimadores confiáveis de erro, representa uma contribuição significativa para a área de métodos numéricos aplicados à Engenharia e Biomedicina.

### 7.2 Principais contribuições

Com base nos resultados obtidos, conclui-se que as principais contribuições desta pesquisa podem ser destacadas nos seguintes pontos:

- Método eficiente e robusto baseado em *multigrid*, para a solução de um modelo bidimensional, não linear, composto por quatro equações que descrevem o crescimento tumoral;

- Acurácia das soluções numéricas utilizando a múltipla extrapolação de Richardson (MER);
- Estimadores acurados para o erro de discretização;
- Análise de parâmetro do modelo biológico.

### 7.3 Trabalhos futuros

Com os avanços obtidos neste trabalho, algumas ideias já estão sendo desenvolvidas, enquanto outras podem ser exploradas futuramente para ampliar a aplicação do modelo. Entre elas, destacam-se:

- Testar diferentes condições de contorno (Dirichlet, Neumann ou Robin) para representar situações fisiológicas mais realistas;
- Aplicar o método *multigrid* em domínios com geometria mais complexa, como o formato da mama feminina, aproximando de cenários clínicos reais;
- Avaliar o impacto de diferentes parâmetros biológicos, como taxas de difusão, produção e degradação, para avaliar a robustez do sistema e identificar aqueles de maior relevância na dinâmica tumoral;
- Estender o modelo para incluir termos que representem o efeito da quimioterapia, simulando a aplicação de drogas citotóxicas no microambiente tumoral. Isso pode ser feito por meio da inclusão de uma nova variável representando a concentração do agente quimioterápico e de termos adicionais de reação que capturem a morte celular induzida, além da possível resistência ou recuperação do tecido.

## REFERÊNCIAS

- ANDERSON, A. R. *et al.* Mathematical modelling of tumour invasion and metastasis. *Computational and mathematical methods in medicine*, Taylor & Francis, v. 2, n. 2, p. 129–154, 2000. Citado 5 vezes nas páginas 20, 22, 23, 24 e 31.
- ARAKI, L. K. *Verificação de soluções numéricas de escoamentos reativos em motores-foguete*. Tese (Doutorado) — Universidade Federal do Paraná, 2007. Citado 2 vezes nas páginas 20 e 46.
- ARAUJO, R. P.; MCELWAIN, D. S. A history of the study of solid tumour growth: the contribution of mathematical modelling. *Bulletin of mathematical biology*, Elsevier, v. 66, n. 5, p. 1039–1091, 2004. Citado na página 22.
- ASTRAKHANTSEV, G. An iterative method of solving elliptic net problems. *USSR Computational Mathematics and Mathematical Physics*, Elsevier, v. 11, n. 2, p. 171–182, 1971. Citado na página 25.
- AYCOCK, K. I.; REBELO, N.; CRAVEN, B. A. Method of manufactured solutions code verification of elastostatic solid mechanics problems in a commercial finite element solver. *Computers Structures*, v. 229, p. 106175, 2020. ISSN 0045-7949. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045794919301968>>. Citado na página 65.
- BAKHVALOV, N. S. On the convergence of a relaxation method with natural constraints on the elliptic operator. *USSR Computational Mathematics and Mathematical Physics*, Elsevier, v. 6, n. 5, p. 101–135, 1966. Citado na página 25.
- BENEDUSI, P.; MINION, M. L.; KRAUSE, R. An experimental comparison of a space-time multigrid method with pfasst for a reaction-diffusion problem. *Computers Mathematics with Applications*, v. 99, p. 162–170, 2021. ISSN 0898-1221. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0898122121002716>>. Citado na página 26.
- BRANDT, A. Multi-level adaptive solution technique (mlat) for fast numerical solution to boundary value problems. *Lecture Notes in Physics*, v. 18, p. 82, 1973. Citado na página 25.
- BRANDT, A. Multi-level adaptive solutions to boundary-value problems. *Mathematics of computation*, v. 31, n. 138, p. 333–390, 1977. Citado 2 vezes nas páginas 25 e 41.
- BRIGGS, W.; HENSON, V.; MCCORMICK, S. *A Multigrid Tutorial*. Philadelphia: Society for Industrial and Applied Mathematics (SIAM), 2000. v. 2nd Edition. ISBN 978-0-89871-462-3. Citado 12 vezes nas páginas 17, 25, 26, 27, 39, 40, 41, 42, 43, 62, 72 e 74.
- BURDEN, R. L.; FAIRES, J. D.; BURDEN, A. M. *Análise Numérica*. São Paulo: Cengage Learning, 2016. v. 3ª edição brasileira - Tradução da 10ª edição norte-americana. Citado 6 vezes nas páginas 17, 28, 34, 37, 38 e 77.
- BYRNE, H. Using mathematics to study solid tumour growth. *Proceedings of the 9th General Meetings of European Women in Mathematics*, 09 2010. Citado 2 vezes nas páginas 22 e 24.

- CHAPLAIN, M.; LOLAS, G. Mathematical modelling of cancer cell invasion of tissue: The role of the urokinase plasminogen activation system. *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences*, World Scientific, v. 15, n. 11, p. 1685–1734, 2005. Citado 2 vezes nas páginas 22 e 24.
- CHAPLAIN, M. A. Mathematical modelling of tissue invasion. *Cancer modelling and simulation*, Chapman Hall/CRC, 2003. Citado 2 vezes nas páginas 23 e 33.
- CHAPLAIN, M. A.; LOLAS, G. Mathematical modelling of cancer cell invasion of tissue: The role of the urokinase plasminogen activation system. *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences*, World Scientific, v. 15, n. 11, p. 1685–1734, 2005. Citado na página 23.
- CHAPLAIN, M. A.; LOLAS, G. Mathematical modelling of cancer invasion of tissue: dynamic heterogeneity. *Networks and Heterogeneous media*, Networks and Heterogeneous Media, v. 1, n. 3, p. 399–439, 2006. Citado 3 vezes nas páginas 23, 85 e 87.
- CHAPLAIN, M. A. J.; ANDERSON, A. R. A. *Mathematical modelling of tissue invasion*. Chapman Hall/CRC, USA: Cancer Modelling and Simulation/ edited by L. Preziosi, 2003. Citado 3 vezes nas páginas 20, 22 e 24.
- CHAPRA, S. C.; CANALE, R. P. *Introduction to Computing for Engineers*. New York: McGraw-Hill Higher Education, 1994. Citado na página 49.
- CHAUDET-DUMAS, B.; GANDER, M. J.; POGOZELSKYTE, A. An optimized space-time multigrid algorithm for parabolic pdes. *arXiv:2302.13881*, 2023. Citado na página 26.
- CUMINATO, J. A.; MENEGUETTE, M. *Discretização de equações diferenciais parciais: técnicas de diferenças finitas*. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Matemática, 2013. Citado 2 vezes nas páginas 17 e 53.
- DAHLQUIST, G.; BJÖRCK, Å. *Numerical methods in scientific computing, volume I*. Philadelphia: SIAM, 2008. Citado na página 47.
- FALGOUT, R. D. *et al.* Parallel time integration with multigrid. *SIAM Journal on Scientific Computing*, v. 36, n. 6, p. C635–C661, 2014. Citado na página 26.
- FEDORENKO, R. P. A relaxation method for solving elliptic difference equations. *USSR Computational Mathematics and Mathematical Physics*, Elsevier, v. 1, n. 4, p. 1092–1096, 1962. Citado na página 25.
- FEDORENKO, R. P. The speed of convergence of one iterative process. *USSR Computational Mathematics and Mathematical Physics*, Elsevier, v. 4, n. 3, p. 227–235, 1964. Citado 2 vezes nas páginas 25 e 39.
- FERZIGER, J. H.; PERIĆ, M.; STREET, R. L. *Computational methods for fluid dynamics*. New York: Springer, 2002. v. 3. Citado 10 vezes nas páginas 17, 25, 28, 34, 37, 42, 44, 45, 46 e 47.
- FOLTRAN, A. C.; MARCHI, C. H.; MOURA, L. M. Verification of numerical solutions of thermal radiation problems in participating and nonparticipating media. *Numerical Heat Transfer, Part B: Fundamentals*, Taylor & Francis, v. 84, n. 2, p. 143–165, 2023. Citado na página 18.

- FORTUNA, A. de O. *Técnicas Computacionais para Dinâmica dos Fluidos Vol. 30*. São Paulo: Edusp, 2000. Citado 5 vezes nas páginas 17, 34, 36, 37 e 53.
- FRANCO, S. R. *Métodos multigrid espaço-tempo para resolver as equações do calor e da poroelasticidade*. Tese (Tese de doutorado) — Universidade Federal do Paraná, 2017. Citado 3 vezes nas páginas 42, 43 e 76.
- FRANCO, S. R. *et al.* Multigrid method based on a space-time approach with standard coarsening for parabolic problems. *Applied Mathematics and Computation*, Elsevier, v. 317, p. 25–34, 2018. Citado 2 vezes nas páginas 26 e 72.
- FRANCO, S. R.; PINTO, M. A. V. A space-time multigrid method for poroelasticity equations with random hydraulic conductivity. *Numerical Heat Transfer, Part B: Fundamentals*, Taylor & Francis, v. 85, n. 9, p. 1226–1235, 2024. Citado 2 vezes nas páginas 26 e 42.
- FRANSSEN, L. C. *et al.* A mathematical framework for modelling the metastatic spread of cancer. *Bulletin of mathematical biology*, Springer, v. 81, n. 6, p. 1965–2010, 2019. Citado na página 23.
- FREDERICKSON, P. O. *Fast approximate inversion of large sparse linear systems*. Lakehead University: Department of Mathematical Sciences, 1975. Citado na página 25.
- GANESAN, S.; LINGESHWARAN, S. A biophysical model of tumor invasion. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, v. 46, p. 135–152, 2017. ISSN 1007-5704. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1007570416303525>>. Citado na página 33.
- GATENBY, R. A. Population ecology issues in tumor growth. *Cancer Research*, AACR, v. 51, n. 10, p. 2542–2547, 1991. Citado na página 22.
- GATENBY, R. A. Models of tumor-host interaction as competing populations: implications for tumor biology and treatment. *Journal of theoretical biology*, Elsevier, v. 176, n. 4, p. 447–455, 1995. Citado na página 22.
- GATENBY, R. A.; GAWLINSKI, E. T. Mathematical models of tumour invasion mediated by transformation-induced alteration of microenvironmental ph. *The Tumour Microenvironment: Causes and Consequences of Hypoxia and Acidity: Novartis Foundation Symposium 240*, v. 240, p. 85–99, 2001. Citado na página 22.
- GATENBY, R. A.; GAWLINSKI, E. T. The glycolytic phenotype in carcinogenesis and tumor invasion: insights through mathematical models. *Cancer research*, AACR, v. 63, n. 14, p. 3847–3854, 2003. Citado na página 22.
- GOLUB, G. H.; ORTEGA, J. M. *et al.* *Scientific computing and differential equations: an introduction to numerical methods*. California: Academic press, 1992. Citado na página 17.
- GOMES, M. d. N. *et al.* Análise de malhas para geração numérica de ondas em tanques. 2012. Citado na página 27.
- GRASSELLI, M.; PELINOVSKY, D. *Numerical mathematics*. LLC: Jones & Bartlett Learning, 2008. Citado na página 28.

HACKBUSCH, W. A fast iterative method for solving poisson's equation in a general region. In: *Numerical Treatment of Differential Equations*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1978. p. 51–62. ISBN 978-3-540-35970-8. Citado na página 25.

INCA. *Instituto Nacional de Câncer*. 2019. <<http://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>>. Accessed: 2019-08-05. Citado na página 19.

KARIMI, M. *et al.* Quantification of numerical uncertainty in computational fluid dynamics modelling of hydrocyclones. *Computers & chemical engineering*, Elsevier, v. 43, p. 45–54, 2012. Citado na página 27.

KATSAOUNIS, D. *et al.* A genuinely hybrid, multiscale 3d cancer invasion and metastasis modelling framework. *Bulletin of Mathematical Biology*, Springer, v. 86, n. 6, p. 64, 2024. Citado na página 24.

KOLEV, M.; ZUBIK-KOWAL, B. Numerical solutions for a model of tissue invasion and migration of tumour cells. *Computational and mathematical methods in medicine*, Hindawi, v. 2011, 2011. Citado 7 vezes nas páginas 20, 23, 30, 31, 33, 66 e 87.

KOLEV, M.; ZUBIK-KOWAL, B. Numerical versus experimental data for prostate tumour growth. *Journal of Biological Systems*, v. 19, n. 01, p. 33–46, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1142/S0218339011003774>>. Citado na página 33.

KWIATKOWSKI JR., J. E. *et al.* Modelising the grain mass aeration process using the thorpe model with the finite volume method. In: *Conference: XLIII Ibero-Latin-American Congress on Computational Methods in Engineering*. Foz do Iguaçu, Brasil: CILAMCE, 2022. Citado na página 27.

LÓPEZ, L.; RUIZ, C.; CASTAÑO, A. Numerical simulation of tumor growth and cell migration in 1d and 2d. *Revista Argentina de Bioingeniería [Internet]*, v. 22, n. 1, p. 60–66, 2018. Citado 7 vezes nas páginas 23, 31, 33, 66, 83, 86 e 87.

LORENZI, T.; MACFARLANE, F. R.; PAINTER, K. J. Derivation and travelling wave analysis of phenotype-structured haptotaxis models of cancer invasion. *European Journal of Applied Mathematics*, Cambridge University Press, p. 1–33, 2024. Citado na página 24.

LOWENGRUB, J. S. *et al.* Nonlinear modelling of cancer: bridging the gap between cells and tumours. *Nonlinearity*, IOP Publishing, v. 23, n. 1, p. R1, 2009. Citado na página 22.

MAGANIN, J. *Simulation of a mathematical model of tumor growth in the breast using finite difference method*. Dissertação (Mestrado) — State University of Londrina - Department of Mathematics, Londrina, Pr, Brazil, 2020. Citado na página 32.

MAGANIN, J.; PINTO, M. A. V.; ROMEIRO, N. M. L. Verification of the order of accuracy of the discretization error in the simulation of tumor growth. In: *Conference: XLIII Ibero-Latin-American Congress on Computational Methods in Engineering*. Foz do Iguaçu, Brasil: CILAMCE, 2022. Citado na página 28.

MAGANIN, J. *et al.* Simulation of a mathematical model of tumoral growth using finite differences. *Brazilian Journal of Development*, v. 6, n. 11, p. 87696–87709, Nov. 2020. Disponível em: <<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/19813>>. Citado 6 vezes nas páginas 23, 31, 66, 83, 86 e 87.

- MALACARNE, M. F.; PINTO, M. A. V.; FRANCO, S. R. A parallelizable method for two-dimensional wave propagation using subdomains in time with multigrid and waveform relaxation. *Acta Scientiarum. Technology*, Editora da Universidade Estadual de Maringá-EDUEM, v. 47, n. 1, 2025. Citado 2 vezes nas páginas 26 e 39.
- MALISKA, C. R. *Transferência de calor e mecânica dos fluidos computacional*. Rio de Janeiro: Grupo Gen-LTC, 2017. Citado na página 17.
- MARCHI, C. H. *Verificação de soluções numéricas unidimensionais em dinâmica dos fluidos*. Tese (Tese de doutorado) — Universidade Federal de Santa Catarina, 2001. Citado 7 vezes nas páginas 18, 28, 44, 45, 46, 47 e 52.
- MARCHI, C. H. *et al.* Solutions of the 2d laplace equation with triangular grids and multiple richardson extrapolations. In: *13th Brazilian Congress of Thermal Sciences and Engineering*. Uberlandia, MG, Brazil: ENCIT, 2010. Citado na página 28.
- MARCHI, C. H. *et al.* Polynomial interpolation with repeated richardson extrapolation to reduce discretization error in cfd. *Applied Mathematical Modelling*, Elsevier, v. 40, n. 21-22, p. 8872–8885, 2016. Citado 5 vezes nas páginas 18, 28, 47, 50 e 71.
- MARCHI, C. H. *et al.* Highly accurate numerical solutions with repeated richardson extrapolation for 2d laplace equation. *Applied Mathematical Modelling*, Elsevier, v. 37, n. 12-13, p. 7386–7397, 2013. Citado 4 vezes nas páginas 18, 48, 50 e 51.
- MARCHI, C. H.; SANTIAGO, C. D.; CARVALHO JR, C. A. R. d. Lid-driven square cavity flow: A benchmark solution with an 8192× 8192 grid. *Journal of Verification, Validation and Uncertainty Quantification*, American Society of Mechanical Engineers Digital Collection, v. 6, n. 4, 2021. Citado na página 50.
- MARCHI, C. H.; SILVA, A. F. C. Unidimensional numerical solution error estimation for convergent apparent order. *Numerical Heat Transfer: Part B: Fundamentals*, Taylor & Francis, v. 42, n. 2, p. 167–188, 2002. Citado 3 vezes nas páginas 18, 34 e 46.
- MARTINS, M. A. *Multiextrapolação de Richardson com interpolação para reduzir e estimar o erro de discretização em CFD*. Tese (Tese de doutorado) — Universidade Federal do Paraná, 2013. Citado 3 vezes nas páginas 27, 28 e 50.
- MATSUBARA JR, T. *Esquema de linearização para resolução de equações diferenciais parciais bidimensionais*. 84 p. Dissertação (Mestrado) — State University of Londrina - Department of Mathematics, Londrina, Pr, Brazil, 2017. Citado na página 55.
- MOHAMMADI, V.; DEHGHAN, M.; MARCHI, S. D. Numerical simulation of a prostate tumor growth model by the rbf-fd scheme and a semi-implicit time discretization. *Journal of Computational and Applied Mathematics*, Elsevier, v. 388, p. 113314, 2021. Citado na página 27.
- NG, C. F.; FRIEBOES, H. B. Simulation of multispecies desmoplastic cancer growth via a fully adaptive non-linear full multigrid algorithm. *Frontiers in physiology*, Frontiers, v. 9, p. 821, 2018. Citado 2 vezes nas páginas 21 e 27.
- NOTAY, Y. Rigorous convergence proof of space-time multigrid with coarsening in space. *Numerical Algorithms*, Springer, v. 89, n. 2, p. 675–699, 2022. Citado na página 26.

- NOVAK, L. A. *Múltiplas extrapolações de Richardson para reduzir e estimular erro de discretização em condução de calor*. Tese (Tese de doutorado) — Universidade Federal do Paraná, 2012. Citado na página 28.
- OBERKAMPF, W. L.; BLOTTNER, F. G. Issues in computational fluid dynamics code verification and validation. *AIAA journal*, v. 36, n. 5, p. 687–695, 1998. Citado na página 65.
- OLIVEIRA, F. *et al.* Optimized partial semicoarsening multigrid algorithm for heat diffusion problems and anisotropic grids. *Applied Mathematical Modelling*, Elsevier, v. 36, n. 10, p. 4665–4676, 2012. Citado na página 26.
- OLIVEIRA, F. *et al.* Efeito de parâmetros do método multigrid cs e fas sobre o tempo de cpu em problemas 1d lineares e não-lineares. In: *Proceedings of the XXVII Iberian Latin American Congress on the Computational Methods in Engineering*. Belém, Brasil: CILAMCE, 2006. Citado na página 25.
- OLIVEIRA, M. L. de *et al.* On the robustness of the xy-zebra-gauss-seidel smoother on an anisotropic diffusion problem. *Computer Modeling in Engineering & Sciences*, Tech Science Press, v. 117, n. 2, p. 251–270, 2018. Citado na página 72.
- ONCOGUIA, I. *O que é Câncer*. 2017. <<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/cancer/12/1/>>. Accessed: 2019-08-05. Citado na página 19.
- PEKMEN, B.; YIRMILI, U. Numerical and statistical approach on chemotaxis-haptotaxis model for cancer cell invasion of tissue. *Mathematical Modelling and Control*, v. 4, n. 2, p. 195–207, 2024. Citado na página 24.
- PEREIRA, A. L. *et al.* The role of extracellular matrix proteins and metalloproteinases in head and neck carcinomas: a bibliographic update. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial, v. 71, n. 1, p. 81–86, 2005. Citado na página 19.
- PERUMPANANI, A.; BYRNE, H. Extracellular matrix concentration exerts selection pressure on invasive cells. *European Journal of Cancer*, Elsevier, v. 35, n. 8, p. 1274–1280, 1999. Citado na página 22.
- PINTO, M. A. V.; MARCHI, C. H. Efeito dos parâmetros do método multigrid cs e fas sobre o tempo de cpu para a equação de laplace bidimensional. *Proceedings of ENCIT*, 2006. Citado 2 vezes nas páginas 25 e 39.
- PINTO, M. A. V.; MARCHI, C. H. Optimum parameters of a geometric multigrid for the two-dimensional laplace's equation. In: *Proceedings of 19th International Congress of Mechanical Engineering*. Brasília, Brazil: COBEM, 2007. Citado na página 25.
- PLETCHER, R. H.; TANNEHILL, J. C.; ANDERSON, D. *Computational fluid mechanics and heat transfer*. Washington: CRC press, 2012. Third ed. Citado 2 vezes nas páginas 17 e 44.
- PTASHNYK, M.; VENKATARAMAN, C. Multiscale modelling, analysis and simulation of cancer invasion mediated by bound and soluble enzymes: M. ptashnyk, c. venkataraman. *Bulletin of Mathematical Biology*, Springer, v. 87, n. 11, p. 155, 2025. Citado na página 33.

- REDDY, J. N. *An Introduction to the Finite Element Method*. New York: McGraw-Hill Education, 2006. Third ed. Citado na página 17.
- RIBEIRO, R. I. M. de A. *et al.* Expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in basal cell carcinomas. *Brazilian Journal of Pathology and Laboratory Medicine*, SciELO Brasil, v. 44, n. 2, p. 115–121, 2008. Citado na página 19.
- RICHARDSON, L.; GAUNT, J. The deferred approach to the limit. *Philos. Trans R Soc Lond Ser A*, v. 226, p. 223–361, 1927. Citado 2 vezes nas páginas 18 e 47.
- RIGONI, D.; PINTO, M. A. V.; KWIATKOWSKI JR., J. E. Verification and error analysis for the simulation of the grain mass aeration process using the method of manufactured solutions. *Biosystems Engineering*, v. 223, p. 149–160, 2022. ISSN 1537-5110. Citado na página 65.
- ROACHE, P. J. Quantification of uncertainty in computational fluid dynamics. *Annual review of fluid Mechanics*, Annual Reviews 4139 El Camino Way, PO Box 10139, Palo Alto, CA 94303-0139, USA, v. 29, n. 1, p. 123–160, 1997. Citado na página 28.
- ROACHE, P. J. Fundamentals of computational fluid dynamics(book). *Albuquerque, NM: Hermosa Publishers, 1998.*, 1998. Citado 4 vezes nas páginas 18, 25, 44 e 47.
- RODRIGUES, D. S.; PINHO, S. T.; MANCERA, P. F. A mathematical model in chemotherapy. *TEMA (São Carlos)*, SciELO Brasil, v. 13, n. 1, p. 01–12, 2012. Citado na página 19.
- RODRIGUES, S. *et al.* Reducing the discretization error for a poroelasticity problem in variables having extreme values. *Journal of the Brazilian Society of Mechanical Sciences and Engineering*, Springer, v. 44, n. 4, p. 1–11, 2022. Citado 4 vezes nas páginas 18, 28, 50 e 52.
- ROY, C. J. Review of code and solution verification procedures for computational simulation. *Journal of Computational Physics*, Elsevier, v. 205, n. 1, p. 131–156, 2005. Citado 3 vezes nas páginas 18, 20 e 65.
- ROY, C. J.; OBERKAMPF, W. L. A comprehensive framework for verification, validation, and uncertainty quantification in scientific computing. *Computer methods in applied mechanics and engineering*, Elsevier, v. 200, n. 25-28, p. 2131–2144, 2011. Citado na página 45.
- ROY, P.; ANAND, N.; DONZIS, D. A parallel multigrid finite-volume solver on a collocated grid for incompressible navier-stokes equations. *Numerical Heat Transfer, Part B: Fundamentals*, Taylor & Francis, v. 67, n. 5, p. 376–409, 2015. Citado na página 75.
- RUTZ, G. V.; OLIVEIRA, M. L.; PINTO, M. A. V. Local fourier analysis of multigrid methods with ilu smoother for triangular grids using aggressive coarsening. *Computational and Applied Mathematics*, Springer, v. 44, n. 4, p. 1–16, 2025. Citado na página 72.
- RUTZ, G. V.; PINTO, M. A. V. Análise de fourier local e otimização de parâmetros do método multigrid para a equação de difusão anisotrópica. *Revista Interdisciplinar de Pesquisa em Engenharia*, v. 2, n. 11, p. 172–186, 2016. Citado na página 25.

- RUTZ, G. V.; PINTO, M. A. V.; GONÇALVES, S. F. T. On the robustness of the multigrid method combining ilu and partial weight applied in an orthotropic diffusion problem. *Revista internacional de métodos numéricos para cálculo y diseño en ingeniería*, Universitat Politècnica de Catalunya. CIMNE, v. 35, n. 1, 2019. Citado na página 72.
- SAKARIYA, H.; PRASAD, R. S.; KUMAR, S. A study on brain tumor dynamics in two-dimensional irregular domain with variable-order time-fractional derivative. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, v. 264, p. 108700, 2025. ISSN 0169-2607. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169260725001178>>. Citado na página 24.
- SANTIAGO, C.; MARCHI, C. H.; SOUZA, L. F. Performance of geometric multigrid method for coupled two-dimensional systems in cfd. *Applied Mathematical Modelling*, Elsevier, v. 39, n. 9, p. 2602–2616, 2015. Citado na página 25.
- SANTIAGO, C. D. *Estudo de parâmetros do método Multigrid para sistemas de equações 2D em CFD*. Tese (Doutorado) — Universidade Federal do Paraná, 2010. Citado 2 vezes nas páginas 25 e 65.
- SANTIAGO, C. D.; MARCHI, C. H. Optimum parameters of a geometric multigrid for a two-dimensional problem of two-equations. In: *Proceedings of 19th International Congress of Mechanical Engineering*. Brasília, Brazil: COBEM, 2007. Citado na página 25.
- SANTIAGO, C. D. *et al.* A multigrid waveform relaxation method for solving the pennes bioheat equation. *Numerical Heat Transfer, Part A: Applications*, Taylor & Francis, v. 83, n. 9, p. 976–990, 2023. Citado 3 vezes nas páginas 24, 26 e 27.
- SHEU, T. W.; LIN, R. Newton linearization of the incompressible navier–stokes equations. *International Journal for Numerical Methods in Fluids*, Wiley Online Library, v. 44, n. 3, p. 297–312, 2004. Citado na página 55.
- SHEU, T. W.; LIN, R. On a high-order newton linearization method for solving the incompressible navier–stokes equations. *International journal for numerical methods in engineering*, Wiley Online Library, v. 62, n. 11, p. 1559–1578, 2005. Citado na página 55.
- SILVA, L. P. *et al.* Robust rre technique for increasing the order of accuracy of sph numerical solutions. *Mathematics and Computers in Simulation*, Elsevier, v. 199, p. 231–252, 2022. Citado 2 vezes nas páginas 18 e 48.
- SILVA, L. P. *et al.* High order of accuracy for poisson equation obtained by grouping of repeated richardson extrapolation with fourth order schemes. *Computer Modeling in Engineering & Sciences*, Tech Science Press, v. 128, n. 2, p. 699–715, 2021. Citado 2 vezes nas páginas 18 e 49.
- SOROUSHIAN, A.; WRIGGERS, P.; FARJOODI, J. Asymptotic upper bounds for the errors of richardson extrapolation with practical application in approximate computations. *International journal for numerical methods in engineering*, Wiley Online Library, v. 80, n. 5, p. 565–595, 2009. Citado na página 28.
- STERN, F. *et al.* Comprehensive approach to verification and validation of cfd simulations—part 1: methodology and procedures. *J. Fluids Eng.*, v. 123, n. 4, p. 793–802, 2001. Citado na página 27.

- STRIKWERDA, J. C. *Finite difference schemes and partial differential equations*. Pacific Grove, CA: SIAM, 2004. Citado na página 63.
- STÜBEN, K. A review of algebraic multigrid. *Numerical Analysis: Historical Developments in the 20th Century*, Elsevier, p. 331–359, 2001. Citado na página 26.
- SUERO, R. *et al.* Otimização do método multigrid algébrico para as equações bidimensionais de laplace e poisson. In: *VI Congresso Nacional de Engenharia Mecânica*. Paraíba, Brasil: ABCM, 2010. Citado na página 25.
- SUN, H.; ZHANG, J. A high-order finite difference discretization strategy based on extrapolation for convection diffusion equations. *Numerical Methods for Partial Differential Equations: An International Journal*, Wiley Online Library, v. 20, n. 1, p. 18–32, 2004. Citado na página 28.
- SZYMAŃSKA, Z. *et al.* Mathematical modelling of cancer invasion: Phenotypic transitioning provides insight into multifocal foci formation. *Journal of Computational Science*, v. 75, p. 102175, 2024. ISSN 1877-7503. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877750323002351>>. Citado na página 24.
- TAO, Y.; WINKLER, M. A chemotaxis-haptotaxis system with haptotactic remodeling: boundedness enforced by mild saturation of signal production. *Commun. Pure Appl. Anal.*, v. 18, n. 4, p. 2047–2067, 2019. Citado na página 24.
- THACKER, B. H. *et al.* Concepts of model verification and validation. Los Alamos National Lab., 2004. Citado na página 20.
- THOMAS, J. *Numerical Partial Differential Equations: Finite Difference Methods*. Berlim, Nova Iorque: Springer-Verlag, 1995. v. 22. Citado na página 63.
- TROTTEBERG, U.; OOSTERLEE, C. W.; SCHULLER, A. *Multigrid*. St Augustin, Germany: Academic Press, 2001. Citado 9 vezes nas páginas 25, 27, 39, 40, 41, 42, 72, 74 e 78.
- VANDEWALLE, S.; HORTON, G. Multicomputer-multigrid solution of parabolic partial differential equations. In: *Multigrid Methods IV: Proceedings of the Fourth European Multigrid Conference*. Amsterdam: Springer, 1993. Citado na página 63.
- WACHSPRESS, E. L. *A rational finite element basis*. New York: Academic Press, 1975. Citado na página 25.
- WANG, Y.-M.; ZHANG, H.-B. Higher-order compact finite difference method for systems of reaction–diffusion equations. *Journal of Computational and Applied Mathematics*, Elsevier, v. 233, n. 2, p. 502–518, 2009. Citado na página 28.
- WESSELING, P. Numerical solution of the stationary navier-stokes equations by means of a multiple grid method and newton iteration. *Delft University of Technology*, 1977. Citado na página 25.
- WESSELING, P. *An Introduction to Multigrid Methods*. Philadelphia: R.T. Edwards Inc., 2004. Citado 6 vezes nas páginas 25, 27, 39, 41, 42 e 72.

- WESSELING, P.; OOSTERLEE, C. W. Geometric multigrid with applications to computational fluid dynamics. *Journal of computational and applied mathematics*, Elsevier, v. 128, n. 1-2, p. 311–334, 2001. Citado 2 vezes nas páginas 25 e 39.
- WISE, S. M.; LOWENGRUB, J. S.; CRISTINI, V. An adaptive multigrid algorithm for simulating solid tumor growth using mixture models. *Mathematical and Computer Modelling*, Elsevier, v. 53, n. 1-2, p. 1–20, 2011. Citado 2 vezes nas páginas 21 e 26.
- WISE, S. M. *et al.* Three-dimensional multispecies nonlinear tumor growth—i: model and numerical method. *Journal of theoretical biology*, Elsevier, v. 253, n. 3, p. 524–543, 2008. Citado 2 vezes nas páginas 21 e 22.
- WU, C. Qualitative behavior of solutions for a chemotaxis-haptotaxis model with flux limitation. *Evolution Equations and Control Theory*, Evolution Equations and Control Theory, v. 14, n. 2, p. 275–288, 2025. Citado na página 24.
- ZANATTA, D. C. *et al.* Study of parameters of the multigrid method for the solution of 2d heat diffusion problem using non-orthogonal structured grids. In: *17th Brazilian Congress of Thermal Sciences and Engineering*. SP, Brazil: ENCIT, 2018. Citado na página 25.
- ZEN, P. D.; PINTO, M. A. V.; FRANCO, S. R. A multigrid waveform relaxation method for solving the nonlinear silicon problem with relaxing boundary conditions. *Numerical Heat Transfer, Part B: Fundamentals*, Taylor & Francis, p. 1–16, 2025. Citado na página 26.
- ZIENKIEWICZ, O. C.; TAYLOR, R. L.; ZHU, J. Z. *The finite element method: its basis and fundamentals*. Oxford: Elsevier Butterworth-Heinemann, 2005. Citado na página 17.
- ZLATEV, Z. *et al.* *Richardson Extrapolation: Practical Aspects and Applications*. Berlin/Boston: Walter de Gruyter GmbH & Co KG, 2017. v. 2. Citado na página 18.